

ZRÍNYI MIKLÓS NEMZETVÉDELMI EGYETEM

Bolyai János Katonai Műszaki Kar

Katonai Műszaki Doktori Iskola

**KIEMELT FONTOSSÁGÚ EGÉSZSÉGÜGYI INTÉZMÉNYEK BIOTERROR-TÁMADÁSOK
ELLENI VÉDELMEK NÉHÁNY ALAPKÉRDÉSE**

Készítette: dr. med. Bedros J. Róbert

Tudományos témavezető: Dr. Huszár András rendőrorvos ezredes,
címmzetes főiskolai tanár,
a hadtudományok Ph.D. doktora

2004

„Ha a háború a létért küzdelemnek leghatalmasabb kifejezése – a hadegészségügyi személyzet az élet felesleges feláldozásának egyetlen őre. Amely hadsereg az életet nem becsüli, az... a nemzet létfeltételének tudatával sem bír. – Ebből következik, hogy ismerni kell minden katonának az élet becsét s fenntartásának rendszabályait”

Farkas László ezredorvos (1846-1922)

A hadegészségügy reformja c. mű megalkotója (1887)

TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETŐ	6
A TUDOMÁNYOS PROBLÉMA MEGFOGALMAZÁSA	6
KUTATÁSI CÉLKITŰZÉSEK.....	6
AZ ÉRTEKEZÉS FELÉPÍTÉSE.....	7
KUTATÁSI MÓDSZEREK.....	8
VÁRHATÓ EREDMÉNYEK, AZ ÉRTEKEZÉS FELHASZNÁLHATÓSÁGA.....	8
1. A BIOTERRORIZMUS, MINT GLOBÁLIS FENYEGETÉS	9
1.1. A BIOLÓGIAI FEGYVEREK, MINT A TERRORTÁMADÁSOK EGYIK LEHETSÉGES ESZKÖZEI.....	9
1.2. A BIOLÓGIAI FEGYVEREK TERJEDÉSÉNEK MEGAKADÁLYOZÁSÁT SZOLGÁLÓ JELENTŐS GLOBÁLIS MEGÁLLAPODÁSOK, SZERVEZETEK.....	10
1.3. A BIOTERRORIZMUS KETTŐS ARCA: EGYSZERŰ ÉS OLCSÓ ELŐÁLLÍTÁSÚ HATÓANYAGOK, RENDKÍVÜL BONYOLULT ÉS DRÁGA VÉDEKEZÉS.....	13
1.4. SZEMELVÉNYEK A BIOTERRORIZMUS TÖRTÉNETÉBŐL.....	17
1.4.1. A jelenlegi helyzet	19
1.5. TUDOMÁNYOS KUTATÓMUNKÁMBÓL LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK.....	21
2. A BIOTERROR TÁMADÁSOK SORÁN POTENCIÁLISAN FELHASZNÁLHATÓ MIKROORGANIZMUSOK.....	23
2.1. A BIOLÓGIAI FEGYVEREK FEJLESZTÉSÉNEK FŐ KORSZAKAI.....	24
2.1.1. A fertőző betegségek terjesztésének időszaka	24
2.1.2. A természetes kórokozók terjesztésének időszaka	24
2.1.3. A militarizált biotechnológia időszaka.	27
2.2. A TÁRSADALOM SZÁMÁRA A VÉDEKEZÉSBEN LEGNA GYOBB FELADATOT JELENTŐ, ÍGY A BIOTERROR TÁMADÁSOK MEGVALÓSÍTÁSÁRA LEGINKÁBB ALKALMAS MIKROORGANIZMUSOK RENDSZEREZÉSE	32
2.2.1. A lehetséges biológiai ágensek fontosabb nemzetközi listái	33
2.2.2. Észrevételek a nemzetközi listákhoz a bioterror támadásokra való alkalmasság néhány nézőpontjából	34
2.3. TUDOMÁNYOS KUTATÓ MUNKÁMBÓL LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK.....	45
3. A BIOTERROR-TÁMADÁSOK ELLENI KÖZÉPÜLET VÉDELEM LEHETŐSÉGEI	46
3.1. A KÓRHÁZ, MINT BIOTERROR-TÁMADÁSSAL SZEMBEN VÉDENDŐ OBJEKTUM.....	46
3.1.1. A kórház, mint lehetséges célpont.....	46
3.1.2. A kórházak bioterror-támadással szembeni védelmének fontosabb szempontjai	48
3.2. TUDOMÁNYOS KUTATÓ MUNKÁMBÓL LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK.....	54

4.	A <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> BAKTÉRIUM JELENTŐSÉGE BIOTERROR-TÁMADÁSOK FERTŐZÖTTJEINEK ORVOSI ELLÁTÁSA SORÁN.....	56
4.1.	A <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> BAKTÉRIUM, MINT A BIOTERROR-TÁMADÁSOK TÚLÉLÉSI ESÉLYEINEK NOZOKOMIÁLIS CSÖKKENTŐJE HIPOTÉZIS MEGALAPOZÁSA	56
4.2.	A <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ÁLTALÁNOS JELLEMZÉSE.....	59
4.2.1.	Morfológia	60
4.2.2.	Tenyésztés	60
4.2.3.	Ellenállóképesség	60
4.2.4.	Antigén-szerkezet.....	61
4.2.5.	Metabolitok	61
4.2.6.	A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> közegészségügyi, kórházi jelentősége.....	61
4.2.7.	A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> előfordulása a környezetben.....	64
4.2.8.	A természetes és a klinikai környezetből származó <i>Pseudomonas aeruginosa</i> törzsek hasonlósága	66
4.3.	AZ ANTIBIOTIKUMOK CSOPORTOSÍTÁSA, JELLEMZÉSE.....	67
4.3.1.	Az antibiotikumok csoportosítása hatásmechanizmusuk alapján (174) ..	68
4.4.	AZ ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIA KIALAKULÁSA	69
4.4.1.	A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> antibiotikum-rezisztenciájának jellemzői ..	72
4.4.2.	Az antibiotikum rezisztencia értékelésének lehetőségei.....	75
4.5.	A <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> BAKTÉRIUM, MINT A BIOLÓGIAI ÁGENS FEJLESZTÉS EGYIK LEHETSÉGES FORRÁSA.....	77
4.6.	SAJÁT KÍSÉRLETES MUNKÁMBAN FELHASZNÁLT ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	78
4.6.1.	Mintavétel	78
4.6.2.	Laboratóriumi vizsgálatok	82
4.7.	A KÖRNYEZETI <i>PS. AERUGINOSA</i> TÖRZSEK ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIÁJÁVAL KAPCSOLATOS SAJÁT KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK	90
4.7.1.	A terápiában kiemelt szerepet játszó antibiotikumokkal szembeni rezisztencia	93
4.7.2.	A környezeti és az összehasonlító törzsek antibiotikum profiljának hasonlósága	96
4.7.3.	A környezeti törzsek antibiotikum rezisztenciájának további vizsgálatára vonatkozó javaslat.....	98
4.8.	TUDOMÁNYOS KUTATÓ MUNKÁMBÓL LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK.....	99

5.	ÖSSZEFOGLALÁS.....	101
6.	ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	105
7.	ÖSSZEVONT KÖVETKEZTETÉSEK, AJÁNLÁSOK.....	107
8.	IRODALOMJEGYZÉK.....	108
	MELLÉKLET.....	118

BEVEZETŐ

A TUDOMÁNYOS PROBLÉMA MEGFOGALMAZÁSA

A biológiai fegyverek illetéktelen kezekbe kerülésének és terrorista célokra való felhasználásának félelme egyre erősödő társadalmi kihívást jelent a világ minden országában, így az Európai Unió és a NATO szövetséges tagállamainak körében is. A biológiai ágensekkel, fegyverekkel végrehajtott bioterror-támadások készülődésének leleplezésére, a fenyegetések felderítésére, és bekövetkezés esetén a károk lehető legnagyobb mértékű enyhítésére egyre sürgetőbb Magyarországon is a védekezési stratégiák alapelveinek és módszereinek meghatározása. Ennek a kérdéskörnek a társadalmi szintű kezelése sokféle szakterület összehangolt munkáját igényli és rendkívül összetett feladat. Ebbe a feladatrendszerbe az épületvédelem is beletartozik, amely szakterület a biológiai ágenseket alkalmazó támadások elhárítására nem halmozott fel speciális szakismereteket. A lehetséges épület-típusokat figyelembe véve társadalmi szempontból különösen nagy károkkal fenyeget a középületek közé tartozó objektumok közül a kórházak, egészségügyi intézmények esetleges nyílt vagy rejtett megtámadása, hiszen ilyen módon éppen a védekezés bázisául szolgáló egyik fő infrastruktúra működését lehet hosszabb-rövidebb időre ellehetetleníteni, felfokozott pánikot, félelmet és bizalmatlanságot kiváltva a lakosság körében, akár évekre meggyengítve a gazdaság, ill. a költségvetés pozícióit. **Dolgozatomban ezért a középületek védelmére vonatkozó megállapításaim modelljeként a kórházakat választottam.**

KUTATÁSI CÉLKITŰZÉSEK

1. A bioterrorizmusnak, mint globális fenyegetésnek a bemutatása.
2. A biológiai fegyverek előállítási és alkalmazási korszakainak elemzése.
3. A biológiai terror-támadások során potenciálisan felhasználható mikroorganizmusok bemutatása.
4. A kórházak fenyegetettségi tényezőinek számba vétele és a lehetséges épületvédelem alapelveinek meghatározása bioterror-támadás esetére.
5. Az épületvédelemnek a kórház belső működéséből fakadó biológiai veszélyforrásai közül a *Pseudomonas aeruginosa* baktériumnak, mint a bioterror-támadás túlélési esélyét csökkentő nozokomiális fertőzési tényezőnek az értékelése.

AZ ÉRTEKEZÉS FELÉPÍTÉSE

Célkitűzéseim alapján értekezésem fő részét négy kifejtő és három összegző fejezetre tagoltam:

- Az első fejezetben a biológiai fegyverek definícióját adom meg és bemutatom azokat a fontosabb nemzetközi egyezményeket, szervezeteket, amelyek terjedésük megakadályozását hivatottak szolgálni és néhány történeti eseményen keresztül támasztom alá a bioterror-támadások lehetőségének realitását.
- A második fejezetben a szakirodalom alapján bemutatom a biológiai fegyverkezés fontosabb korszakait, az ebből fakadó mai keletű veszélyeket és autentikusnak minősíthető nemzetközi szervezetek véleménye alapján bemutatom a bioterror-támadások során felhasználható biológiai ágensek körét.
- A harmadik fejezetben összegzem azokat a kiválasztási kritériumokat, amelyek alapján - véleményem szerint - a kórházak kiemelt célpontjaivá válhatnak egy lehetséges bioterror-támadásnak és olyan épületvédelmi módszerek bemutatására teszek kísérletet, amelyek alappillérek lehetnek a kórházak védelmében.
- A negyedik fejezetben a szakirodalmi adatok összegzése alapján rámutatok arra, hogy miért lehetne jó alapanyaga a modern biológiai ágensefejlesztésnek a környezetben közönségesen előforduló *Pseudomonas aeruginosa* baktérium, ill. ennek környezeti mintákból saját kísérleteim során izolált változatai mennyiben lehetnek utánpótlási forrásai a kórházi, nozokomiális fertőzésekben kulcsszerepet játszó, antibiotikumokkal szemben multirezisztenciát mutató *Pseudomonas aeruginosa* törzseknek.
- Az értekezés 5 - 7. fejezetei célkitűzéseimmel összhangban összegzik az elvégzett tudományos munkámat, új tudományos eredményeimet (téziseimet), végkövetkeztetéseimet és ajánlásaimat, a 8. fejezet pedig az általam feldolgozott szakirodalmi forrásműveket mutatja be.

KUTATÁSI MÓDSZEREK

A kutatási célkitűzésekben megfogalmazott feladatokat a vonatkozó katonai, orvosi, mikrobiológiai, műszaki és jogi szakirodalom mélyreható áttanulmányozása alapozza meg. A szakirodalom elemzéséhez felhasznált elektronikus adatbázisokat, ill. hagyományos adathordozókat az „Irodalomjegyzék” c. fejezetben mutatom be.

A különböző témakörökben megszerzett adatokat, eredményeket, tényeket összehasonlító kritikai elemzésnek vetem alá, analízist és szintézist végzek, megkeresem azokat az analógiákat, amelyek elvezetnek a bioterror-támadások elleni védelem közös, ill. sajátos elemeinek feltárásához, leírásához.

A kórház belső működéséből fakadó biológiai veszélyforrásai közül a *Pseudomonas aeruginosa* baktériumnak, mint a bioterror-támadás túlélési esélyét csökkentő egyik nozokomiális fertőzési tényezőnek az értékelését saját laboratóriumi kísérletek beállításával is megalapozom.

VÁRHATÓ EREDMÉNYEK, AZ ÉRTEKEZÉS FELHASZNÁLHATÓSÁGA

Munkám elsősorban azoknak szolgálhat adatbázisul, további tervezési útmutatóként, akik a biológiai fegyverek alkalmazásának megakadályozását, ill. ezek felhasználásának hatásait csökkenteni hivatott munkakörökben dolgoznak a rendvédelmi szerveknél vagy az orvosi-, közegészségügyi-, népegészségügyi-, jogi-, és műszaki területeken.

1. A BIOTERRORIZMUS, MINT GLOBÁLIS FENYEGETÉS

1.1. A BIOLÓGIAI FEGYVEREK, MINT A TERRORTÁMADÁSOK EGYIK LEHETSÉGES ESZKÖZEI

A biológiai fegyverek fogalmának meghatározásával jónéhány egyezmény és szakirodalmi közlemény foglalkozik. Ezekből leszűkítve dolgozatomban az alábbi meghatározásokat alkalmazom. **Biológiai fegyvereknek** (BW = biological weapon) a tömegpusztító fegyverek azon csoportját nevezzük, amelyben élő, ill. életképes, természetes élőhelyükről laboratóriumi körülmények között kitenyésztett vagy genetikailag megváltoztatott mikroorganizmusokat, ill. azok természetes úton vagy kémiai szintézissel nyert anyagcseretermékeit (toxinokat, méreganyagokat), növényi vagy állati eredetű mérgeket megfelelő eszközökkel juttatnak a célterületre, az emberi, állati és növényi szervezetek károsítására, megbetegítésére és / vagy elpusztítására **(1,2)**.

A biológiai fegyverek hatóanyagai közül a **mikrobiológiai ágensek** (mikroorganizmusok, így a baktériumok, mikroszkópikus gombák, vírusok, rickettsiák és ezeknek a toxinjai), növényi vagy állati eredetű toxinok az elmúlt három évtizedben **kikerültek a kizárólagos katonai használatból és bevonultak a terroristák fegyvertárába**. Napjainkra már kialakult a **bioterrorizmus**, vagyis a terrorizmus azon formája, amely akcióiban a biológia fegyvereket, biológiai harcanyagokat használja fel céljai eléréséhez. **Dolgozatomban kiemelten a mikrobiológiai ágensek, ezek közül is a különböző mikroorganizmusok bioterrorista célokra való felhasználhatóságával foglalkozom.**

A biológiai fegyvert két fő szerkezeti elem alkotja:

- a **biológiai harcanyag** (különbféle adalék, vivő-, állag-stabilizáló és szennyező anyagokból, valamint a biológiai fegyver tulajdonképpeni hatóanyagából, a biológiai ágensből áll). A mikroba sejtek, a különböző eredetű toxinok hordozó közege szilárd vagy folyékony halmazállapotú és legtöbbször poralakban, szuszpenzió, emulzió vagy aeroszol formájában juttatják célba őket.
- **biológiai harceszköz** (a biológiai ágenszt célba juttató eszköz, pl. permetező

készülék, aeroszolgenerátorok, speciális cluster bombák, rakéta robbanófejek, tüzérségi lövedékek.) **(3)** A bioterrorizmus mikrobiológiai ágenseit hordozó, célba juttató további eszközök lehetnek pl. a postai küldemények, légcserét biztosító berendezések, élelmiszerek, vízvezeték hálózatok, a tömegközlekedés járművei, ezek kiszolgáló rendszerei pl. a metrók alagút hálózatai, növénytermesztési öntöző rendszerek stb.

1.2. A BIOLÓGIAI FEGYVEREK TERJEDÉSÉNEK MEGAKADÁLYOZÁSÁT SZOLGÁLÓ JELENTŐS GLOBÁLIS MEGÁLLAPODÁSOK, SZERVEZETEK.

Az államok között a biológiai fegyverek használatát az 1925-ben megszületett Genfi Jegyzőkönyv* (**Geneva Protocol-GP**) kiegészítéseként az 1972. április 10-én Moszkvában, Londonban és Washingtonban aláírt és 1975-ben hatályba lépett bakteriológiai (biológiai) és toxin-fegyverek fejlesztésének, gyártásának és tárolásának megtiltásáról, megsemmisítéséről szóló egyezmény (**Biological and Toxin Weapons Convention-BWC**)** hivatott megakadályozni **(4)**.

*"Fojtó, mérgező vagy más gázok használatának és a hadviselés bakteriológiai módszerének tilalmáról" szóló 1925. évi Genfi Jegyzőkönyv. (Protocol for the Prohibition of the Use in War of Asphyxiating, Poisonous or other Gases, and of Bacteriological Methods of Warfare. 1925. június 17.)

**Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on Their Destruction

Ugyanakkor a biológiai fegyverek, mikrobiológiai ágensek terrorszervezetek általi alkalmazásának csak a speciálisan kiképzett, nemzetközi szinten is együttműködő felderítő szolgálatok tudnak gátat szabni.

A BWC-nek 2004. március végéig, Tajvant nem számítva 151 részes állama és 16 aláírója volt **(5,6)**. A csatlakozók között hiába keressük pl. Andorra, Angola, Azerbajdzsán, Kamerun, Csád, Izrael, Kazahsztán, Kirgizisztán, Mozambik, Namíbia, Moldávia, Tadzsikisztán, Zambia nevét.

A BWC-t egyébként úgy tartják számon, hogy ez az első olyan egyezmény, amely egy teljes fegyverkategória betiltására irányul. Nincs azonban szervezete, költségvetése és nem tartalmaz előírásokat a benne foglaltak betartásának

ellenőrzésére, azaz **nem kapcsolódik hozzá ellenőrzési (verifikációs) rendszer (4).**

1994-ben létrehoztak ugyan egy ad hoc csoportot a BWC betartásának, komplex ellenőrzési rendszerének a kidolgozására, de a munkacsoport által készített BWC kiegészítés 2001-ben – főleg az USA kételkedései miatt – nem került elfogadásra. Véleménye szerint a jegyzőkönyvben körvonalazott verifikációs rendszer eljárásai nem elég hatékonyak, a jegyzőkönyv kockára teszi a bizalmas üzleti információkat, az ellenőrző szemlék veszélyeztetik az ország gyógyszerészeti és biotechnológiai iparát és nem utolsó sorban alááshatja az amerikai biológiai védelmi programok sikerét.

Az USA és Nagy-Britannia a 2002-es év folyamán javaslatokat tett a BWC megerősítésére. Az Amerikai Egyesült Államok közvetlen kapcsolatot teremtett a biológiai fegyverek betiltása és a terrorizmus elleni küzdelem között.

Az USA fokozottan tart attól a veszélytől, amelyet a biológiai fegyverek terrorista kezekbe kerülése jelent. Ezért azoknak a mechanizmusoknak az erősítésére, ill. létrehozására törekszik, amelyek szavatolják a toxikus és veszélyes anyagok ellenőrzött, törvényes célokra való felhasználását. Míg az Amerikai Egyesült Államok a problémát elsősorban egymaga kívánja megoldani, addig a részes államok döntő többsége – élükön Nagy Britanniával – továbbra is a multilaterális megoldás híve. A biológiai fegyverek terjedése elleni harcot az USA egyedül nem tudja megvívni. Ezzel a komplex és veszélyes fenyegetéssel szemben a nemzetközi közösségnek együtt kell fellépnie, és ennek egyik eszköze az egyezmény megerősítése lehet (7).

A BWC megerősítésének, ill. **a biológiai fegyverek terjedésének egységes nemzetközi elvek szerinti megakadályozásának késlekedése kedvez a terroristáknak**, hiszen ilyen körülmények között **könnyebben szivároghatnak át hozzájuk a szakismeretek, szakemberek, a mikrobiológiai ágensek előállításához szükséges törzsek, toxinok, a tömeges elszaporításuk (fermentációjuk) alapanyagai, berendezései, ill. esetleges genetikai módosításukhoz szükséges eszközök, vegyületek, nukleinsav-részletek, valamint a formulázásuk, kijuttatásuk eszköz-rendszerei (8).**

A biológiai ágensek beszerzésének (a skála a megvásárlástól az eltulajdonításig terjed) egyik forrása azoknak az országoknak a csoportja lehet, amelyek korábban a

biológiai fegyverek kutatási lehetőségeit birtokolták, ill. jelenleg is rendelkeznek vele. Sok esetben a konkrét tények hiánya ellenére ilyen országokként tartják számon Algériát, Kanadát, Kínát, Kubát, Egyiptomot, Franciaországot, Németországot, Indiát, Iránt, Irakot, Izraelt, Japánt, Líbiát, Észak-Koreát, Pakisztánt, Oroszországot, Szudánt, Szíriát, Tajvant, Nagy-Britanniát, az Amerikai Egyesült Államokat és a Dél-Afrikai Köztársaságot **(2, 4, 9)**. Elgondolkodtató, hogy a megnevezett országok közül egyedül Izrael nem csatlakozott a BWC-hez, a többiek vagy részesei vagy aláírói a szerződésnek.

Fontos lenne az **egységes fellépés a mikróbák tömeges tenyésztésére és formulálására szolgáló berendezések, eszközök (fermentorok, liofilizáló, porlasztva szárító berendezések, lamináris boxok stb.) kereskedelmének, felhasználásának ellenőrzése területén is**. A feladat azért kényes, mert az olyan nagy profitú „húzó ágazatok”, mint a gyógyszeripar, a biotechnológiai ipar ugyanezeket a típusú berendezéseket használja a békés célú mikrobiológiai műveletek, gyártási folyamatok megoldásához.

Ebben a helyzetben **felértékelődik** azoknak **az országok közötti együttműködéseknek** – így az **Ausztrália Csoportnak (The Australia Group:AG)** – **a szerepe**, jelentősége, amelyek összehangolt engedélyezési intézkedésekkel igyekeznek szabályozni bizonyos vegyszerek, biológiai ágensek valamint a kettős célra felhasználható gyártóberendezések és eszközök exportját. Az AG-nek jelenleg 38 ország (Argentína, Ausztrália, Ausztria, Belgium, Bulgária, Kanada, Ciprus, Csehország, Dánia, Észtország, Finnország, Franciaország, Németország, Görögország, Magyarország, Izland, Írország, Olaszország, Japán, Dél-Korea, Lettország, Litvánia, Luxemburg, Málta, Hollandia, Új-Zéland, Norvégia, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovákia, Szlovénia, Spanyolország, Svédország, Svájc, Törökország, Egyesült Királyság, Amerikai Egyesült Államok) és az Európai Bizottság a tagja **(10,11)**.

A csoport Ausztrália javaslatára történő megalakulásának közvetlen előzménye az volt, hogy Irak vegyi fegyver programjához az eszközök, alapanyagok nagy részét a nemzetközi piacon szerezte be, amely oda vezetett, hogy – megszegve az 1925-ös Genfi Jegyzőkönyvet – Irán ellen 1983-1984 folyamán mustár gázt, tabunt és trichotecen-t vetett be. Az **Ausztrália Csoport** 1985-ben való létrehozásának fő célja, hogy az volt, hogy **export-korlátozások révén megakadályozzák, hogy**

iparuk – akár szándékosan, akár gondatlanságból – segítséget nyújtson vegyi, ill. biológiai fegyverek beszerzésében vagy alkalmazásában.

Exportengedélyezési intézkedéseiket az elérhető legjobb hatékonyság érdekében folyamatos konzultációk és évente megtartott üléseik útján összehangoltan hozzák és hajtják végre. Azonban az AG, bár fontos, a BWC-t támogató nemzetközi együttműködés, nem több mint egy informális megállapodás, tagjai nem vállalnak jogi kötelezettségeket. Így **az együttműködés hatékonysága egyedül a tagországok vegyi és biológiai fegyverek terjedése elleni elkötelezettségétől és nemzeti exportengedélyezési intézkedéseik hatékonyságától függ.**

Figyelemre méltó az a tény, hogy az AG 2002. évi plenáris ülésén szemléletváltás következett be. Korábban az ellenőrzési listák összeállításában a katonai szempontból hasznosítható anyagok beszerzésének akadályozása volt a fő cél, ettől kezdve **a csoport a terroristákra is ráirányította a figyelmet és tilalmi listáit ennek megfelelően jelentősen kibővítette, így ma a biológiai fegyverként alkalmazható biológiai ágensek tekintetében az AG jelentette meg a legterjedelmesebb nyilvános listát (12).**

A fogékony szervezetek szerinti alaplisták a humán patogén mikroorganizmusok (beleértve a zoonózisokat okozó mikrobákat is) közül 37 vírust, 4 rickettsiát, 18 baktériumot és 19 toxint, az állati patogének közül 17 vírust és egy baktériumot, a növényi patogének közül 2 vírust, 5 baktériumot és 6 mikroszkópikus gombát tartalmaznak. Az alaplisták ezen kívül bemutatnak négy növekvő jelentőségű növényi betegséget okozó mikrobát és külön kitérnek az egyes mikrobákból származó patogén génszakaszok és a genetikailag módosított mikrobák (Genetically Modified Microorganisms) terjesztésének megakadályozásának fontosságára is.

Vagyis az AG riasztó listája szerint 2004-re több mint 100, néven nevezhető biológiai ágens és nem számszerűsíthető genetikailag módosított mikroorganizmus, gén, génszakasz, géntermék, toxin, s ezek mesterségesen előállított (szekvenált, ill. szintetizált) változatai és mindezek kombinációi állnak rendelkezésre, úgy az államok kutatási programjai, mint a terroristák számára **(8).**

1.3. A BIOTERRORIZMUS KETTŐS ARCA: EGYSZERŰ ÉS OLCSÓ ELŐÁLLÍTÁSÚ HATÓANYAGOK, RENDKÍVÜL BONYOLULT ÉS DRÁGA VÉDEKEZÉS

Napjaink terrorista cselekményeinek érintettjeit, áldozatait vizsgálva megállapítható,

hogy a klasszikus (legnagyobb terrorérzékenységet mutató) „célszemélyek” (védett vezetők, diplomaták, az államapparátus vezetői, az önkormányzatok, az igazságszolgáltatás vezető tisztségviselői stb.) **(13)** felől **kitágult a kör a polgári lakosság irányába. Napjaink terrorizmusának fő eszköze a hatásaiban egyre kiszámíthatatlanabb, brutális, minél több embert, minél kritikusabb infrastruktúrát érintő, katasztrófa jellegű, eszkalálódó („dominó hatású”) pusztítás, károkozás lett.** A terroristák révén a tömegpusztító fegyverek – köztük a biológiai fegyverek – alkalmazásának nemcsak a hadszíntéri védekezésre felkészített katonai erők vannak kitéve, hanem **a békeidőben szinte védtelen, így csaknem teljesen kiszolgáltatott polgári lakosság is.**

A 2004. március 11-i madridi terrortámadás Európa számára is egyértelmű üzenetet küldött: a globális terrorizmus áldozatává válhat bárki, politikai,- faji- vagy gazdasági megkülönböztetés nélkül **(14)**. **A terroristának jelenleg minden ember potenciális célpont és ez alól sajnos nincs kivétel!**

Ez a fokozódó kitettség tükröződik vissza a terrorizmus néhány meglehetősen leszűkített, de a modernkori terrorizmust jól jellemző meghatározásból, gondolatból:

„A terrorizmus a polgárokon gyakorolt szándékos, módszeres erőszak, amely az általa kiváltott félelmen keresztül politikai célokat kíván megvalósítani” (Benjamin Netanjahu).

„A terrorizmus politikai, ideológiai vagy vallási alapon megfogalmazott célok érdekében a civil lakosság vagy civil célpontok szándékos megtámadása, illetve az ilyennel való fenyegetőzés” (Várnai Shorer Judit). **(15)**

A lakosság körében a pánik, a félelem, a rettegés elérésének, a fennálló államrend által folyamatosan deklarált, a társadalmi munkamegosztás és az adók által szavatolt állampolgári biztonságba vetett hit és bizalom lerombolásának, az anarchia, a káosz kialakításának meglehetősen **olcsó, minimális szakismeretekkel, hétköznapi alapanyagokkal, berendezésekkel is megvalósítható** módja a magányos terroristák, terrorcsoportok, ill. az államok által szervezett terrorizmus eszköztárában **a biológiai ágensek bevetése.** A biológiai fegyver alkalmazásának fajlagos költségét a polgári lakossággal szemben 1969-ben 1 \$/km², a kémiaiét 660 \$/km², a

nukleárisét 800 \$/km², a konvencionális fegyverekét pedig 2000 \$/km² becsülték **(16)**.



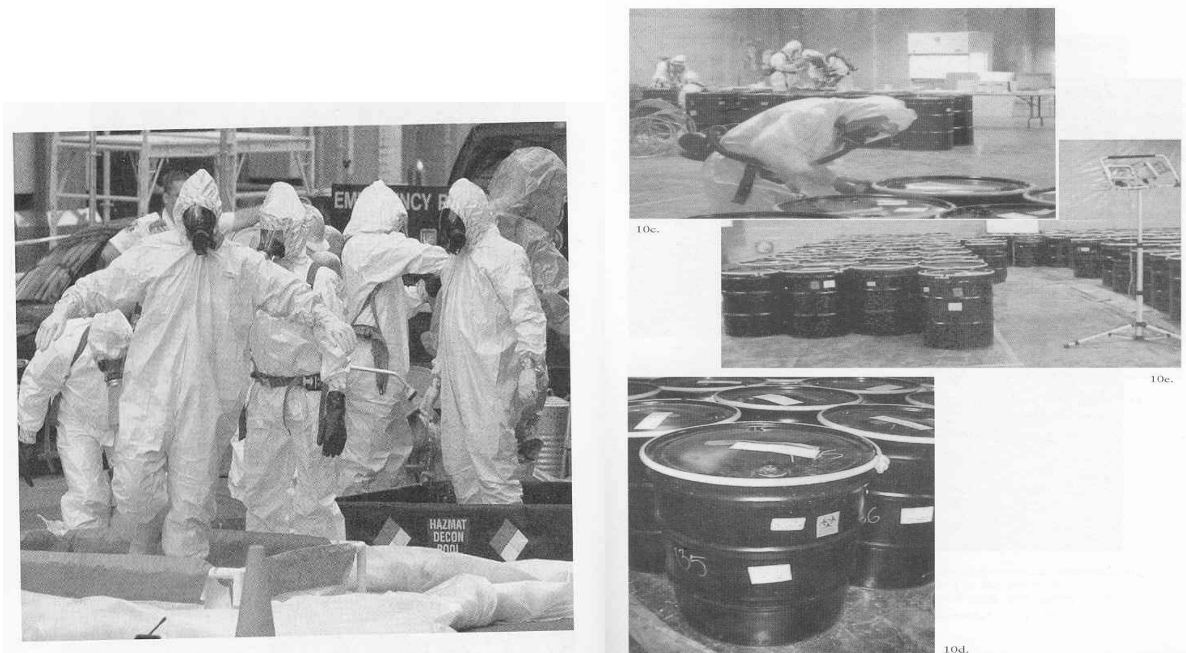
1.ábra: Mikroorganizmusok tömeges tenyésztésére szolgáló, sterilizeshető, levegőztethető egyszerű acél edények, ill. kiselejtezett, de működőképes kórházi sterilizáló készülékek (A szerző saját felvételei)

Ugyanakkor a védekezés oldaláról vizsgálva a biológiai támadás nehezen felderíthető, komplex, a levegő, a talaj, a felszíni és felszín alatti vizek, a használati tárgyak, az ivóvíz, az élelmiszerek, az emberek, az állatok, a növények stb. közvetítésével **térben és időben kiterjedt hatású események láncolata. A veszélyhelyzet-kezelése** pedig jól képzett és felszerelt, összehangolt működésű, nagy létszámú és magas fokú szakmai ismeretekkel rendelkező szak-apparátusok (katasztrófavédeleми, rendőrségi, határőrizeti, honvédségi, humán-, állat- és növényegészségügyi, járványügyi, élelmiszeripari, környezetvédelmi, gyógyszeripari, stb.) és speciális infrastruktúra okszerű, **igen költséges** bevetését igényli **(17,18,19,20)**.

A 2001 őszen az USA-ban lezajlott antrax-levelezés az amerikai kormányzatnak közel másfél milliárd dolláros többletkiadást okozott, pedig mindössze 20g baktérium spóra alkalmazására került sor, vagyis viszonylag kis mennyiséggel nagy hatást lehetett kiváltani **(21)**.

A biológiai ágenseket fentiekén felül vonzóvá teheti a terroristák számára, hogy kis helyen elférnek, láthatatlanságuk révén a határokon át és az országok területén

belül könnyen elrejtve szállíthatók (akár egy vajás kenyérben is), a célországban termelésük egyszerű körülmények között beindítható, **gyors és hatékony (néhány perctől néhány óra alatti) felderítésükhöz (izoláció) és azonosításukhoz (identifikáció) a szükséges eszközökkel az államok általában nem rendelkeznek. A zsúfolt, túlnépesedett városok, ezek forgalmas pontjai, építményei, épületei (közlekedési útvonalak, csomópontok, közhivatalok, szórakozóhelyek, bevásárló központok, egészségügyi intézmények, stb.) ideális helyet teremtenek a terrorista támadások kivitelezésére, a fertőző ágensek elterjesztésére. A magánkézben lévő repülőgépek és helikopterek terjedésével pedig egyre hatásosabb potenciális kijuttatási eszközök kerülhetnek a terroristák kezébe.**



2. ábra: 2001. szeptember-november: Az anthrax-levelek ártalmatlanítását végző hazmat csoportok munka közben (8)

Felhasználásukban visszatartó erő lehet, hogy óvatlan előállításuk, formulázásuk és terjesztésük visszaüthet az alkalmazóra, hiszen fertőző, megbetegítő hatásaiknak ők is áldozataivá válhatnak. Az egyre nagyobb létszámban megjelenő, mindenre képes, **önfeláldozó terroristáknak azonban ez sem jelent gátat**, sőt a szándékosan vagy véletlenül megfertőződött, felrobbant merénylők több száz km/óra sebességgel szétrepülő testrészei (pl. csontszilánkok) a sebesült áldozatokba szinte beolthatják a kórokozókat, mint az Izraelben a hepatitis B vírus

esetében már meg is történt. Másrészt viszont a gyilkos mikroorganizmusokat felszaporítók, alkalmazók preventív jellegű **immunizáláson vagy gyógyszeres kezelésein is áteshetnek, így relatíve nagyobb eséllyel veszélhetik át a biológiai támadás következményeit, mint védtelen célpontjaik (22).**

Ugyanakkor a több ezer sérültet és több mint tíz halálos áldozatot követelő, 1995 március 20-i, vegyi fegyvert (szarint) alkalmazó **terrortámadás a tokiói metróban utazók ellen (23)**, egyértelműen rávilágított arra, hogy **megszűntek azok a tabuk – a következmények kiszámíthatatlansága, kezelési problémák, a használati tapasztalatok hiánya –, amelyek a tömegpusztító, így a biológiai fegyverek esetleges alkalmazásával szemben fennálltak a különböző terrorcsoportok körében (21,24).** Egyébként a támadást elkövető japán szekta, az **Aum Sinrikyo** (Legfelsőbb Igazság) biológiai ágensek bevetésével is próbálkozott, így pl. a *Clostridium botulinum* baktérium botulinusz toxinjának felhasználásával, ill. az Ebola vírus fegyverré alakításával. Ez utóbbira 1992-ben tettek kísérletet, 40 fős „hittérítő” csoporttal a járványsújtotta Zaire-ben, Kikwit városában jártak, ahonnan Ebola vírust tartalmazó vérmintákkal tértek vissza **(3)**. Ezenfelül többször is megkíséreltek anthraxot szétszórni, konzerveket megmérgezni. Az értesülések szerint a terrorszervezet legalább kilencszer hajtott végre biológiai támadást és csak tapasztalatlanságuknak köszönhető a sikertelenségük. A szektának a metrótámadás idején mintegy ötvenezer tagja volt Japánban és szerte a világban, amely jelenleg 1500-2000-re „zsugorodott” **(25)**.

1.4. SZEMELVÉNYEK A BIOTERRORIZMUS TÖRTÉNETÉBŐL

A bioterrorizmus történetének lapjai folyamatosan íródnak. A Monterey Intézet (Kalifornia, USA) 1900-tól kezdve gyűjti kronologikus adatbázisba a kémiai, biológiai, radiológiai, nukleáris (CBRN) anyagokat felhasználó terrorista cselekményeket, amelyek összesített száma 260.800, főként nyílt közleményt áttekintve, 2003. júniusáig 1.088-at ért el (26). 1999 és 2002 között összesen 798 biológiai ágenssel kapcsolatos eseményt regisztrált a rendszer, ezek közül 19 volt kivitelezett terrortámadás, míg a többi 779 „csupán” téves riasztásnak bizonyult.

Ebben az időszakban a legtöbbször a ***Bacillus anthracis*-t (lépfene)** kórokozóját vetették be, de előfordult **az AIDS, az influenza vírus és a *Salmonella* baktérium alkalmazása** is.

A téves riasztások majdnem teljes körét a *Bacillus anthracis* baktérium tette ki **(27, 28, 29)**. **A téves riasztások számát tekintve Magyarország is előkelő helyen áll,** a 2001. szeptemberét követően napjainkig eltelt mintegy **hároméves időszakban** a katasztrófavédelem vegyi felderítő csoportjait és a tűzoltóságot **több mint 1400 alkalommal riasztották anthrax-gyanús küldemény vagy csomag ügyében (14)**.

Néhány emlékezetes akciót intő jelként érdemes feleleveníteni. Az esetek elemzése hasznos tanulságokkal szolgálhat a megelőzés és a védekezés tekintetében.

A **Rajneeshee szekta** Dalles (The Dalles) városában (USA, Oregon) 1984. augusztus 29-étől *Salmonella typhimurium* baktérium felhasználásával hajtott végre biológiai terrortámadást. A baktériumhoz egy egészségügyi ellátó vállalatól hamis adatközlés útján jutottak, majd egy egyszerűen felszerelt laboratóriumban liofilizált (fagyasztva szárított) tenyészeteket hozott létre egy háromfős csoport. Egy másik csoport tagjai a mikroorganizmus felhasználásában, a környezetben való szétoszlásában vettek részt. A baktériumokból jutott különböző használati tárgyakra (poharak, ajtókilincs, a mellékhelyiségek vízöblítőinek fogantyúi) és ételekre (salátabár) egy bevásárló központban és tizenegy étteremben. A kórokozót a tömeges megbetegedések jelentkezése után négy nappal tudták egyértelműen azonosítani. A ***Salmonella*-támadásnak 751 bélfertőzésben megbetegedett elszenvedője volt,** halálos áldozata szerencsére nem. A szekta tagjai gyakoroltak a baktériumon kívül döglött rágcsálókkal és tisztítatlan szennyvízzel is a városi vízhálózat megmérgezése céljából **(30)**.

Larry Wayne Harris, aki jól képzett és az USA-ban regisztrált mikrobiológus volt 1995-ben Irak ellen **pestis bombát akart bevetni.** Börtönből való szabadulása után 1998-ban „**egy város kiirtásához elegendő mennyiségű**”(9) anthrax tartalmú nyersanyag birtoklásáért vették őrizetbe társával együtt. A **vádat azonban elejtették,** mivel a lefoglalt anthrax ártalmatlan, vakcina-gyártáshoz használatos baktérium volt. Harris 1995-ben civilek számára egy védekezésre szánt **kézikönyvet**

jelentetett meg, amelyik a baktérium fegyverek jellemzőivel, alapanyagaival, előállításuk módjával, az ellenük való védekezés lehetőségeivel foglalkozva ad tanácsokat a túléléshez, fókuszba helyezve a *Yersinia pestis*, *Bacillus anthracis*, *Vibrio cholerae* és a *Salmonella typhi* baktériumokat **(31)**.

Az FBI gyanúja szerint 2001 szeptembere és novembere között **Steven J. Hatfill**, három M.Sc. és egy feltételezett Ph.D. fokozattal rendelkező USA állampolgárságú kutató **szabadította rá Floridára, New Yorkra és Washingtonra levelekben az anthrax baktériumot**. A címzettek politikusok (két szenátor), hírügynökségek és szerkesztőségek voltak. **A tüdőanthraxban megbetegedett emberek közül öten haltak meg és kb. 32.000 ember kapott potenciális fertőzőtként megelőző antibiotikum kezelést két hónapon át (7)**.

Hatfill egyébként előbb Rhodesiában (1980-tól Zimbabwe), majd az apartheid időszakát élő Dél-Afrikában **kapcsolódott be biológiai fegyver programokba**, amelyeknek pl. egyik célja antibiotikum rezisztens *Bacillus anthracis* baktérium törzsek létrehozása volt. Az USA-ba való visszatérése után, 1997-től **3. és 4. biztonsági szintű** (Biosafety Level) laboratóriumokban (biológiai fegyverként is alkalmazható) **patogén mikroorganizmusokkal foglalkozott**. 1998. januárjában arról híresült el a közvélemény előtt, hogy egy magazin lapjain bemutatta, hogy **menyire egyszerű pestis baktériumokat tenyészteni közönséges, konyhai alapanyagok és eszközök felhasználásával**. Az anthrax-levelezést azonban az **FBI nyomozói nem tudták rábizonyítani, sőt 2003 nyarán keresetet nyújtott be egy washingtoni bíróságon megrágalmazása miatt. Az FBI kudarcot vallott? (9)**

1.4.1. A JELENLEGI HELYZET

Jelenleg több mint húsz országról feltételezik, hogy biológiai fegyverek előállítására alkalmas ismeretekkel rendelkeznek.

Sokkal kevesebbet tudni azonban **a nem kormány-kézben lévő biológiai ágens készletekről**. Például 1999 szeptemberében **az egyiptomi Iszlám Dzsihád** egyik tagja állítólag beismerte az egyiptomi állambiztonságiaknak, hogy a terroristacsoport lépfene-baktériumot vett egy kelet-ázsiai országtól. Az egyiptomi Iszlám Dzsihád Oszama bin Laden Al Kaida hálózatának egyik szövetségese. Vagy például csak **az**

USA-ban több száz laboratóriumban tárolnak lépfene-baktériumot vakcinák, kezelések és a betegségre való genetikai hajlam tanulmányozása céljából. A laboratóriumoknak ugyan regisztráltatniuk kell magukat a kormánynál, de nem tisztázott, hogy mindegyik megteszi-e (32).

Döbbenetes, hogy pl. a biológiai fegyverként is használható **toxinkhoz való hozzájutást megkönnyítheti**, hogy egyes laboratóriumi vegyszergyártók **közforgalmú katalógusukban termékként kínálnak közülük jónéhányat**. (Az USA-beli SIGMA-cég pl. kereskedelmi katalógusában botulinum toxinokat, aflatoxinokat, kolera toxinokat, conotoxinokat, diacetoxi szkripenolt, microcystint, saxitoxint, *Staphylococcus aureus* enterotoxint- SEB, T2 toxint, HT-2 trichothecen mikotoxint, amely „sárga esőként” Laoszban 1975- 1981 között 6300, Afganisztánban 1977-1981 között 3000 ember halálát okozta (33), tetrodotoxint, ricint, de a *Clostridium perfringens* ATCC13124 törzsét is hirdeti (34). A cég több mint harminc országban működtet leányvállalatot, köztük a Dél-Afrikai Köztársaságban, Indiában, Izraelben, Oroszországban...)

2004 januárjában **öt férfit tartóztattak le a franciaországi Lyon mellett** terrorizmus vádjával. Franciaországi célpontokat támadtak volna ricinuszméreg és **botulinum baktérium** használatával. Ugyanakkor sajtóértesülések szerint több európai országban vegyész szakemberekből álló sejtek működnek, amelyek hozzáértésüket Csecsenföldön szerezték és nehezen felgöngyölíthető, biztonságos kommunikációs hálózatot dolgoztak ki (35).

Szakmai körök szerint az **Al Kaida** már **megpróbálkozott** vegyi és **biológiai fegyverek beszerzésével** és fokozott érdeklődést mutat nukleáris fegyverek birtokba vételére is (36).

A XXVIII. **Athéni Nyári Olimpiai Játékok idején** a NATO-hoz rendelt erők keretén belül működött a **Magyar Honvédség világviszonylatban is egyedülálló, telepíthető, biológiai fegyvereket felderítő laboratóriuma**. A tizenkét szakembernek (mikrobiológusok, vegyészek, orvosok és mérnökök) feladata a gyanús víz-, levegő-, talaj, vagy éppen élelmiszerminták vizsgálata volt. Szerencsére a játékok ideje alatt látványos terrortámadás nem történt (37).

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a bioterrorizmus kézzelfogható valósággá vált. A kérdés ma már nem az, hogy túlszervezett és éppen ezért igen sebezhető, konfliktusokkal teli világunkban számítani kell-e rá, hanem az, hogy **hol és mikor okozhatnak katasztrófát (38).**

Az egyes országok terror-veszélyeztetettségi szintjüket különbözőképpen ítélik meg. **Magyarország** - a hírügynökségi jelentések szerint, az Irakban és Afganisztánban vállalt szerepe miatt – 2004. október elején **megkapta az első névre szóló fenyegetését az Al Kaida terrorszervezettől (39).** Jelenleg pánikra nincs okunk, de a megelőzés, az esetleges támadás felderítése és az esetleges hatások felszámolása céljából egyre sürgetőbb a lehetőségeink áttekintése, az ország erejéhez és veszélyeztetettségéhez mért intézkedések megtétele, ill. ezek nyilvánosságra tartozó részének mielőbbi lakossági kommunikációja.

1.5. TUDOMÁNYOS KUTATÓMUNKÁMBÓL LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK

1. Napjaink terrorizmusának fő eszköze a hatásaiban egyre kiszámíthatatlanabb, brutális, minél több embert, minél kritikusabb infrastruktúrát érintő, katasztrófa jellegű, eszkalálódó („dominó hatású”) pusztítás, károkozás lett, amelynek bárki áldozatává válhat.
2. A lakosság körében a pánik, a félelem, a rettegés elérésének, az állampolgári biztonságba vetett hit és bizalom lerombolásának, az anarchia, a káosz kialakításának meglehetősen **olcsó, minimális szakismeretekkel, hétköznapi alapanyagokkal, berendezésekkel is megvalósítható** módja a magányos terroristák, terrorcsoportok, ill. az államok által szervezett terrorizmus eszköztárában **a biológiai ágensek bevetése.**
3. **A védekezés oldaláról vizsgálva a biológiai terror-támadás** nehezen felderíthető, komplex, a levegő, a talaj, a felszíni és felszín alatti vizek, a használati tárgyak, az ivóvíz, az élelmiszerek, az emberek, az állatok, a növények stb. közvetítésével **térben és időben**

kiterjedt hatású események láncolata. A veszélyhelyzet kezelése pedig jól képzett és felszerelt, összehangolt működésű, nagy létszámú és magas fokú szakmai ismeretekkel rendelkező szak-apparátusok (katasztrófavédeleми, rendőrségi, határőrizeti, honvédségi, humán-, állat- és növényegészségügyi, járványügyi, élelmiszeripari, környezetvédelmi, gyógyszeripari, stb.) és speciális infrastruktúra okszerű, **igen költséges** bevetését igényli.

4. A bioterrorizmus eddigi története és a viszonylag könnyen hozzáférhető biológiai ágensek feltételezhetővé teszik, hogy a kérdés ma már nem az, hogy túlszervezett és éppen ezért igen sebezhető, konfliktusokkal teli világunkban számítani kell-e rá, hanem az, hogy **hol és mikor okozhatnak katasztrófát.**

2. A BIOTERROR TÁMADÁSOK SORÁN POTENCIÁLISAN FELHASZNÁLHATÓ MIKROORGANIZMUSOK

Az ember szemszögéből tekintve a mikroorganizmusok ellentétes tulajdonságokkal rendelkeznek: egyrészt a földi élet számára nélkülözhetetlen anyagok körforgalmi rendszereit (biogeokémiai ciklus) működtetik, ill. segítségükkel élelmiszereket, élvezeti cikkeket, gyógyszereket állítanak elő, másrészt viszont megbetegítő képességük (patogenitás) révén emberek millióit pusztítják el évente.

A biológiai fegyverek kikísérletezése és alkalmazása során éppen ezt a patogén tulajdonságot próbálják meg olyan eszközökké formulálni, amelyek felhasználása nagy számú megbetegedést, inkapacitást (cselekvőképtelenséget vagy cselekvésgátoltságot) és/vagy halálesetet okoz, mind a katonai erők, mind a polgári lakosság körében. A terrortámadások fő célpontjai békeidőben –, mint a pánikkeltés leghatékonyabb eszközei, – a lakosság és a rendvédelmi erők, ill. ezek objektumai lehetnek. Kiemelt célpontokká válhatnak az egészségügyi intézmények is, hiszen ezek támadása, fertőzése lehetetlenné teheti egyrészt a mindennapi, rutinszerű és a társadalom részéről megkövetelt gyógyító munkát, másrészt egy más helyszínen is végrehajtott biológiai támadás nagy számú áldozatának vagy feltételezett fertőzöttjének az ellátását is kivitelezhetlenné teheti. Elgondolkodtató annak a lehetőségnek a mérlegelése is, hogy a nemzetközi „békekikényszerítő” és „békefenntartó” erőket – így külföldön a magyar katonákat – is érheti biológiai típusú katonai vagy terrortámadás.

A bioterror támadásokban felhasznált mikroorganizmusok valószínűsíthetően az évtizedeken át kutatott természetes és újabban már genetikailag is megtervezett mikrobák közül kerülhetnek ki, ezért célszerű áttekinteni a biológiai fegyverkezési programokban már rendelkezésre álló szervezeteket és megpróbálni kiszűrni közülük azokat, amelyek alkalmazása leginkább szolgálhatja a terroristák céljait.

A jelenleg rendelkezésre álló, ill. kutatott biológiai ágensek „evolúciójának” a megértéséhez célszerű felvázolni a biológiai fegyverfejlesztés három, szorosan egymásra épülő és egymást szervesen kiegészítő korszakát.

2.1. A BIOLÓGIAI FEGYVEREK FEJLESZTÉSÉNEK FŐ KORSZAKAI

2.1.1. A FERTŐZŐ BETEGSÉGEK TERJESZTÉSÉNEK IDŐSZAKA

A mikroorganizmusok pusztító hatásának felhasználása az ellenség harcképtelenné tételére, ill. megsemmisítésére az időszámításunk előtti korokba nyúlik vissza. A biológiai fegyver előtörténet időszejében még nem ismerték a mikrobákat. Így erre a korszakra még nem maguknak a kórokozónak, hanem az ezeket hordozó holttesteknek, tárgyoknak, anyagoknak a felhasználásával váltották ki a fertőzést, mérgezést, végső fokon a járványokat. A szkíta íjászok i.e. 400 táján bomló emberi szövetekbe és trágyába mártva fertőzték meg nyílvegyőiket, míg i. e. 300-tól a perzsa, görög és római történetírás emberi és állati tetemekkel végzett kútmérgezések példáit sorolja **(40)**. Egész Európára kiterjedő következményekkel járó eset volt, amikor 1347-ben a Krím-félszigeten fekvő és a genovai kereskedők Fekete-tengeri bázisát jelentő Kaffát ostromló tatárok *pestis*ben meghalt emberek tetemeit dobálták be a városba hajítógépeikkel. A kialakuló járvány megtörte a védők ellenállását és nem lehetetlen, hogy az innen menekülők hurcolták szét az Európa szerte 25 millió áldozatot követelő Fekete Halált **(1)**. 1763-ban a pennsylvaniai angol hadsereg parancsnokának, Sir Jeffrey Amherstnek javaslatára egy himlős betegen tartott díszes takarót küldtek ajándékba egy indián törzsfőnöknek, amelynek következtében a *himlő* vírussal szemben immunológiailag teljesen védtelen indián populáció rövid időn belül megtizedelődött **(40)**. A lord egyébként az Észak-amerikai gyarmatok (1760-1763) és Virginia fő kormányzója (1763-71), majd a brit hadsereg főparancsnoka (1772-95) volt **(41)**.

2.1.2. A TERMÉSZETES KÓROKOZÓK TERJESZTÉSÉNEK IDŐSZAKA

A baktériumok felfedezésével kezdődött meg a biológiai fegyverek következő korszaka, amikor is az emberre és/vagy állatokra veszélyes kórokozók felszaporított, tiszta tenyészeteket próbáltak meg az ellenség területére juttatni. A hasznos (pl. élesztőgombák) és a patogén mikroorganizmusok (lépfene, veszettség,

baromfikolera, kolera, tüdőbaj okozói) felfedezésében, ill. az ellenük való védekezés kidolgozásában a francia Louis Pasteur (1822-1895) a mikrobiológia, az immunológia és a járványtan megalapítója, valamint a tuberkulózis területén végzett kutatásaiért 1905-ben Nobel-díjat kapó német Robert Koch (1843-1910) jártak az élen **(42,43)**.

Az I. világháború időszakát a tömegpusztító fegyverek használata tekintetében a vegyi fegyverek széleskörű bevetése jellemezte, azonban megjelent a biológiai fegyver diverziós célú alkalmazása is. 1916-ban a német hadsereg a román katonaság lovait és szarvasmarháit, majd egy év múlva az Antant Mezopotámiában állomásozó seregének 4500 öszvérét fertőzte a *takonykór* és a *lépfene* kórokozóival **(44)**.

Az I. világháborút követően 1925-ben megszületett Genfi Jegyzőkönyv (**Geneva Protocol-GP**) többek között megtiltotta ugyan a bakteriológiai fegyverek bevetését, de nem akadályozta kikísérletezésüket, termelésüket és tárolásukat **(45)**.

A japánok révén már a II. világháború előtt megkezdődött a tradicionális, klasszikus biológiai ágensek kutatása, felhasználása, vagyis a természetes élőhelyükről begyűjtött, eredeti, ősi genetikai állománnyal rendelkező mikroorganizmusok biológiai fegyverré alakítása.

Az első és bátortalannak egyáltalán nem nevezhető lépéseket a járványok irányított kiváltására a császári japán Kvantung-hadsereg tette meg az általa megszállt, Kínához tartozó Mandzsúriában. 1932-től több mint 10000 emberen vizsgálta a *lépfene*, *kolera*, *vérhas*, *takonykór*, *tetanusz*, *hastífusz*, *szalmonellózisok kórokozói* és a *kiütéses tífusz hatását* **(46)**. A patogén mikroorganizmusok több száz kilogrammnyi felszaporításán kívül fertőzött bolhák és rágcsálók, mint a patogén mikrobákat széthurcoló vektorok, tömeges tenyésztését is végezték járványkeltés céljára. Ezen kívül a biológiai fegyver használatának számos változatát kidolgozták: *tífusszal* fertőzött zsömlét, süteményt hagytak hátra az éhező lakosságnak, fertőzött foglyokat bocsátottak szabadon, kórokozókat hordozó legyeket zártak porcelánbombákba, ill. *pestíssel* fertőzött bolhákat szórtak le kínai területeken, komoly járványt okozva 1940-ben Nimpo város környékén **(1, 47)**.

Németország az 1942-es sztálingrádi vereség után intenzifikálta biológiai fegyver programját. Létrehozták a biológiai fegyvernek egy új, hatásos alkalmazási módszerét, amely a biológiai fegyvert valóban hatékony tömegpusztító fegyverré tette – a bakteriális aeroszolt és előállításának modern követelményeket is kielégítő eszközeit: az elektromágneses aeroszolfejlesztő generátort és a nagy belső

nyomású üvegbombát (Himmler gun), amely az explózió során állított elő aeroszolt **(1)**.

Nagy-Britannia biológiai fegyvergyárát 1940-ben létesítették Porton Down-ban. Az itt előállított *Lépfene*-bombákat oly sikerrel tesztelték 1942-ben a Skócia észak-nyugati részén található Gruinard szigeten, hogy 1987-ig (45 év!) a fertőzés veszély miatt nem lehetett a szigetre lépni **(48)**.

Az USA, Kanada és Nagy-Britannia közös biológiai programja alapján 1941 végétől Fort Detrick (USA, Maryland) lett a biológiai fegyvergyártás központja. Hamarosan havonta 500.000 *Lépfene* spórával vagy *botulinusz toxin*nal töltött 1,8 kg-os bombát tudtak gyártani **(49)**. A II. világháború után újabb biológiai ágensekkel kísérleteztek: *Brucella suis*, *Francisella tularensis*, *Staphylococcus aureus* enterotoxinja, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia psittaci*, *venezuelai ló-encephalitis vírusa* **(50)**.

A Szovjetunió az 1920-as évektől már megindította biológiai fegyver programját, amelynek egyik feltételezhető bizonyítéka az 1942. évi sztálingrádi csata előtt kitört *tularémia* járvány volt. A *tularémia* első áldozatai német páncélos katonák voltak, akik 1942 nyarán olyan tömegesen betegedtek meg, hogy Dél-Oroszországban átmenetileg elakadt a német hadjárat. A járvány kitörését követő héten a Volga térségében tartózkodó, ill. élő sok ezer orosz katona és polgári lakos is megbetegedett, a szovjet főparancsnokság tíz hadikórházat volt kénytelen a térségbe küldeni. A járvány oka valószínűsíthetően a kirovi titkos üzemben előállított *tularémia* fegyver bevetése volt. A hidegháború időszakában óriás léptekkel haladt a biológiai fegyverek fejlesztése, az 1950-es évek végére már a biológiai hadviselés valamennyi területét vizsgáló intézmények hálózták be az egész Szovjetuniót. Így 1956-ban Zsukov marsall, honvédelmi miniszter joggal jelenthette be, hogy Moszkva a következő háborúban már képes biológiai fegyvereket is hadrendbe állítani. Ennek a bejelentésnek a nyomán, Nyugaton viharos gyorsasággal új, támadó jellegű kutatások indultak. Az 1970-es évek elejére sikerült a szovjeteknek alkalmassá tenniük egy interkontinentális ballisztikus irányított rakétát biológiai hatóanyagok szállítására **(51)**.

Amikor a szovjet biológiai fegyverkezési program egyik kulcsembere Ken Alibek (Kanatjan Alibekov) disszidálása után résztvett a szovjet és az amerikai programok titkos történetének megírásában, s elképedve fedezte fel, hogy 1945 és 1969 között milyen nagymértékben egybevágtott a két ország kutatási tevékenysége. Ugyanazokat a hatóanyagokat, ugyanolyan típusú (1-5 mikronos méret körüli,

adalékanyagokkal stabilizált) aeroszokat használtak az egymástól időben néha nem egészen egy év különbséggel végzett kísérletekben **(51)**.

140 ország aláírásával 1972-ben megszületett a biológiai és mérgező fegyverek kifejlesztésének, előállításának és tartásának tilalmáról, ill. ezek megsemmisítéséről kötött egyezmény, amely sajnos nem tudott gátat vetni a biológiai hatóanyagok terjedésének.

A Szovjetunió az 1970-es években *trichothecen* mikotoxint vetett be laoszi, kambodzsai és afganisztáni hadjáratai során, 1979-ben pedig biológiai fegyvergyártási tevékenységükre egy baleset irányította rá a figyelmet. A szverdlovszki bázis 4 km-es körzetében 77 emberi *lépfene* megbetegedést vallottak be (1992-ben!), amelynek mintegy 90%-a halállal végződött, ugyanakkor a fegyvergyár 50 km-es körzetében nagyszámú birka és szarvasmarha is elhullott **(52)**.

1977-ig Kolcovóban (Novoszibirszk) működött a Szovjetunió legjobban felszerelt biofegyvergyára, a Vektor, 30 épületben 4000 dolgozóval. Itt, és további két telephelyen havonta több tonna *himlő* vírust voltak képesek előállítani. Ezenkívül az *Ebola-* és *Marburg* vírus, a *himlő*, *pestis*, *lépfene*, *tularémia*, *Q-láz*, *melioidosis*, *kiütéses tífusz* kórokozói, a *botulinusz toxin*, a *ló-encephalitis* vírusai valamint a különböző újonnan felfedezett *vérzések okozó vírusok* képezték a vizsgálat tárgyát, sőt emberkísérleteket is végeztek **(53)**. Az Öböl-háború lezárulása után kiderült, hogy Irak *botulinusz toxinnal*, *athrax-szal*, *aflatoxinnal* töltött bombákkal, Scud- és 122 mm-es rakétákkal, valamint különféle tüzérségi lövedékekkel rendelkezett **(54)**.

Nagy Britannia 1957-ben, az USA 1969-1973 között állította le támadó (offenzív) biológiai programját, amivel párhuzamosan az addig felhalmozott készleteket is megsemmisítették. A defenzív kutatások azonban sohasem álltak le **(1)**. Jelenleg mintegy 17 országról feltételezik, hogy offenzív biológiai-fegyver programmal rendelkeznek **(54)**.

2.1.3. A MILITARIZÁLT BIOTECHNOLÓGIA IDŐSZAKA.

Erre az időszakra a genetikailag módosított tradicionális és a szervezet-specifikusan/szelektíven ható, megtervezett, új kórokozók felhasználása a jellemző.

Az 1970-es évektől kezdődően a biotechnológia tágabb értelmezését, - vagyis az élő szervezetek szaporítására, minőségi és mennyiségi teljesítményük befolyásolására irányuló eljárások, technikák ismeretét összefogó alkalmazott tudományra alapozott termelés, - fokozottan felváltotta a szűkebb genetikai értelmezés. A szűkített meghatározás szerint **a biotechnológia az egyes élőlények genetikai programjának megváltoztatását és az új tulajdonságokkal rendelkező szervezetek technológiai felhasználását jelenti.** Ilyen értelemben a biotechnológia célja mindig egy addig nem létező, valamilyen szempontból értékes genotípus kialakítása a kiindulási sejt, szervezet genetikai információinak manipulációjával pl. a mikrobák örökletes anyagának átalakításával **(55)**.

A biológiai fegyverkezésben a biotechnológiai ismeretek gyarapodása több területen is újdonságokkal szolgált. A **tradicionális biológiai fegyver mikrobiológiai ágenseit** (Traditional BW Agents) a természetben megtalálható patogén mikroorganizmusok vagy ezek toxinjaik közül választották ki a kutatók. A választás alapja a biológiai fegyverként való felhasználhatósági kritériumok voltak: pl. toxicitás, környezeti stabilitás, fertőző dózis nagysága, a hatásosság ideje, terjedési mód, a klinikai tünetek, lappangási idő, félelemkeltő hatás, a kiváltott betegség kezelhetősége, halálozási arány, könnyű előállíthatóság és kijuttatás stb, így viszonylag kevés mikroba maradt fenn a hálón **(53)**.

A rekombináns DNS technológia megjelenésével a tudósok alapvető fontosságú módszerekhez jutottak az egyes szervezetek genetikai tulajdonságainak a megváltoztatásához. Ennek a technikának az alkalmazása létrehozott egy új kategóriát: **a genetikailag módosított biológiai fegyver ágensekét** (Genetically Modified BW Agents). A biológiai fegyverek szempontjából - a tradicionális biológiai fegyverekből kiindulóan - ilyen genetikailag módosítható potenciális tulajdonságok voltak pl. az antibiotikum rezisztencia, az aeroszolban való stabilitás vagy a patogenitás/virulencia megnövelése. A tradicionális biológiai fegyver ágensek hatásosságának növelését szolgáló tulajdonságok megváltoztatása ellenére a módosított mikroba sejtek genetikai felépítése közeli rokonságban maradt az eredeti mikroorganizmusával, így az addig szokásos diagnosztikai módszerekkel többnyire azonosíthatók.

A biotechnológia fejlődése kihatott **a fermentációs és a termék tisztítási folyamatok** hatékonyságának a növelésére is, így lehetővé vált az egyre tisztább, egyre nagyobb tömegű és állandó minőségű, tulajdonságú sejtek, ill. anyagok

előállítására.

A biotechnológiai fejlesztések ugyanakkor létrehozták **a transzgenikus magasabb rendű szervezeteket** is, vagyis például növényekbe, állatokba is be lehet vinni olyan idegen géneket, amelyek eredetileg nem szerepeltek a sejtek génkészletében. Ez azt is jelenti, hogy a növényekkel nagy mennyiségben megtermeltetett bioregulátorokat (pl. enzimek) vagy toxikus fehérjéket ki lehet tisztítani a növényi sejtekből, ill. a transzgenikus növényeket közvetlenül is fel lehet biológiai fegyverként használni. **A transzgenikus növényeket bioreaktorként felhasználó módszerek** kiküszöbölik a szigorúan szabályozott, ipari méretű fermentációs kapacitások szükségességét. **A transzgenikus állatokat**, elsősorban rovarokat pl. méhek, darazsak, szúnyogok alkalmassá lehet tenni olyan fehérje alapú biológiai fegyver ágensek termelésére és szállítására, amelyek pl. a szúnyogok nyálával bekerülhetnek az emberi szervezetbe **(56, 57)**.

A biotechnológiát megalapozó tudományterületek (mikrobiológia, biokémia, genetika, molekuláris genetika, fermentációs technológiák stb.) rohamos módszertani fejlődése elvezetett a biológiai fegyverek teljesen új paradigma mentén való potenciális továbbfejlesztési lehetőségéhez: a jövő pusztító biológiai ágenseiben a genetikai programokat úgy lehet tudatosan megtervezni és kialakítani, hogy molekuláris szinten, bizonyos megcélzott emberi anyagcsere utakra, fiziológiás folyamatokra, szervekre, szerv-rendszerekre hassanak. Ezek a **magas fejlesztési szintű biológiai fegyver ágensek, - Advanced Biological Warfare (ABW) Agents, -** már nem a természetben megtalálható mikrobákra, ezek tulajdonságaira fókuszálnak, hanem a célszervezetre, az abban előforduló vegyületekre **(58)**. A fejlesztők igyekeznek kiválogatni, meghatározni azokat a molekuláris szinten működő biokémiai anyagcsere folyamatokat, **reguláló anyagokat**, amelyek fontosak, kritikusak a célszervezet élettani (fiziológiás) működésében és olyan specifikus biológiai ágenseket szerkesztenek, amelyek képesek kihasználni a célszervezet fiziológiai sebezhetőségét, lerombolva, összeomlasztva a szervezet összehangolt működését (homeosztázisát). Az ABW ágensek szelektíven célba tudnak venni különböző fiziológiás rendszereket pl. szív- és érrendszer, immunrendszer, idegrendszer, emésztőrendszer. Felhasználva az állandóan gyarapodó kutatási adatokat, a biológiai fegyvertervezők egyre több lehetőséget kapnak a megcélzandó biológiai folyamatokra ható olyan ágensek genetikai megtervezésére és előállítására, amelyek halált, inkapacitást vagy idegrendszeri károsodást okozhatnak. Ezek a

fejlesztések nemcsak közvetlenül az ember ellen irányulhatnak, hanem a mezőgazdasági termelés megbénítására vagy különböző anyagok tönkretételére (pl. műanyag- és fém alkatrészek, üzemanyagok, egyéni védő eszközök, stb.)

Azonban ezek az új kutatási irányok egyáltalán nem csökkentik a tradicionális biológiai ágensek fejlesztéséből adódó veszélyeket, hiszen a biotechnológia ezek tökéletesítésére is egyre újabb és gonoszabb módszerekkel tud szolgálni.

A biotechnológia ugyanakkor új lehetőségeket kínál a **biológiai ágensek harcanyaggá való formázása** területén is. A **mikrokapszulázás** technológiája a biológiailag aktív mikroorganizmusokat, fehérjéket, sőt magát az örökletes anyagot, a DNS-t, nanométeres mérettartománnyal (1-100nm) jellemezhető részecskékbe zárja, így javítva tárolhatóságukat, aeroszolizációval való terjeszthetőségüket, ill. fokozva túlélési esélyüket a környezetben **(59,60)**.

A kutatók intenzíven tanulmányozzák a **biofilm-képzés** genetikai és molekuláris mechanizmusait is **(61,62)**. A biofilmek olyan baktérium telepek, amelyeket az általuk termelt poliszacharid burok vesz körül, megvédve az összetapadt sejteket a környezeti veszélyektől, mint pl. kiszáradás, fertőtlenítő szerek vagy éppen a megtámadott szervezet immunrendszerének hatásától.

Félelmetes és a jelenlegi orvosi megelőző-gyógyító stratégiák számára szinte legyőzhetetlen biológiai fegyver lehetne a **„lopakodó” („stealth”) ágens**, amely lehet egy olyan genetikailag megtervezett virális vektor által csakis a célsejtekbe (szervekbe) bejutó nukleinsav alapú, a biokémiai anyagcsereutakat blokkoló ABW ágens, amelyet mikrokapszula véd és az immunrendszer nem tud időben a szervezetre veszélyes anyagként azonosítani **(63)**.

Mint láthatjuk a rémálmok sora végtelen, de néhányuk már rémtettként be is lépett a való világba.

Az **antibiotikum-rezisztenciát** kódoló gének átvitele technikailag viszonylag könnyű, ezáltal polirezisztens, kemoterápiával legyőzhetetlen baktérium törzseket lehet létrehozni **(53)**. Sajnos ezeknek a kutatásoknak kimeríthetetlen utánpótlását jelenthetik a környezeti hatásoknak különösen ellenálló, a mindennapi orvosi gyakorlatban leggyakrabban felhasznált 30 antibiotikum 90%-ára rezisztens, kórházi környezetben szelektálódott fakultatív patogén ***Pseudomonas aeruginosa*** baktérium törzsek **(64)**.

Gyakori, hogy emberi **betegségeket kiváltó mikrobákat további patogén tulajdonságokkal igyekeznek felruházni**, hogy a szokásostól eltérő és súlyosabb

kórkép jöjjön létre. Ausztrál kutatók pl. az interleukin-4 génjét ültették az *egérhimlő* vírusába, meggátolva ezzel a sejtes antivirális védekezést és az immunmemória kialakulását (65). A Szovjetunióban a *Clostridium botulinum* baktériumot úgy igyekeztek módosítani, hogy a szervezetben is szaporodjon és az ott termelt toxin pusztítsa el az áldozatot, sőt a kórokozó emberről emberre is képes legyen terjedni. A lépfene kórokozójába is további virulencia géneket ültettek és az ilyen mutánsoktól azt várják, hogy érzéketlenné válnak a vakcinálás védő hatásával szemben. Ugyanitt a HIV és az *Ebola*-vírus (53), ill. a *feketehimlő* és az *Ebola*-vírus rekombinációjával is foglalkoztak (51).

Az **ABW ágensek** kifejlesztése területén az első jelentős lépést a szovjet kutatók tették meg a „Máglya-projekt” keretében, az 1980-as évek végén, az 1990-es évek elején. A tudósok az emberi szervezetben bioregulátor szerepet betöltő peptideket (aminosav-láncokat) tanulmányoztak, amelyek a testünkben különféle funkciókat látnak el, kezdve a hormonszabályozáson és az emésztés megkönnyítésén át egészen az immunrendszerünk irányításáig. Az egyes regulátor peptidek fontos csoportjai stressz, fokozott érzelmek esetén, vagy éppenséggel betegségek leküzdésére aktiválódnak. Néhány szabályozó peptid hatással van a központi idegrendszerre, és ha ezek a peptidek nagy mennyiségben vannak jelen, megváltoztathatják a kedélyállapotot, sőt túltermelődésük szívrohamhoz, bénuláshoz vezethet. Az egyik ilyen polipeptidről, amelyet **mielin-méregnek** neveztek el, megállapították, hogy nagy koncentrációja esetén képes kárt okozni azokban mielin-hüvelyekben, amelyek védik a testet behálózó idegrostokat. A kutatók szintetizálták a mielin-mérget kódoló géneket és beillesztették a *Yersinia pseudotuberculosis* baktériumba. A baktériummal fertőzött állatok nemcsak a pszeudotuberkulózis, hanem a mielin-méreg hatását is mutatták: görcsök között megbénultak. A kutatók első ízben voltak képesek az emberi test által természetes módon előállított kémiai anyagokra alapozott fegyvert előállítani. **Ezzel a biológiai fegyver fejlesztés olyan új vonulata (ABW) nyílt meg, amelyekre nem vonatkozott a Biológiai Fegyver Konvenció (Biological an Toxin Weapons Convention-BWC), ugyanis az emberi testben előállított vegyületeken alapuló fegyvereket nem tiltotta a szerződés! (51). A szakemberben (66,67,68) és a közvéleményben magától értetődően megfogalmazódik a kérdés: a Human Genom Program (HUGO) mennyiben szolgálhatja az egyezményeket kijátszó ABW agens fejlesztést?**

2.2. A TÁRSADALOM SZÁMÁRA A VÉDEKEZÉSBEN LEGNAGYOBB FELADATOT JELENTŐ, ÍGY A BIOTERROR TÁMADÁSOK MEGVALÓSÍTÁSÁRA LEGINKÁBB ALKALMAS MIKROORGANIZMUSOK RENDSZEREZÉSE

Korábban az egyes államok hivatalos szervezetei foglalkoztak biológiai fegyverekkel, amelyek bevetésére általában háborús cselekmények közepette lehetett számítani, a polgári lakosság körében akár milliós nagyságrendű áldozattal. Az utóbbi időben azonban fanatikus politikai, vallási és egyéb csoportok, sőt megbomlott elméjű vagy egyszerűen munkájukat elvesztett kutatók, alkalmazottak kezébe is kerülhet **a létrehozott, megtermelt arzenálból** biológiai fegyver, amelyeket békeidőben, védtelen polgári célpontok ellen, terrortámadások során fel lehet használni **(50,69)**. Persze sok hagyományosnak számító biológiai ágenszt hozzáértő számára könnyű közvetlenül a természetből is izolálni, pl. *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* **(70)**, *Salmonella typhi* **(71)** baktériumokat vagy akár a vérzések egyik fajtáját okozó *Dobrava vírust* **(72)**, de leemelhető a polcra is, mint pl. a botulinum toxin. Ez utóbbit az orvosi gyakorlat, mint pl. a kancsalság, a szemhéjak akaratlan, görcsös becsukódása, a nyaki régió izmainak akaratlan aktivitása, szájjár, végtagok mozgását akadályozó izomspazmusok, fejfájások stb. kezelésére használja, de a kozmetikai célú alkalmazás is terjed: az arc ráncait időlegesen eltünteti **(73)**.

A biológiai fegyverek megszerzésében, kiárusításában érdekelt csoportok, egyének erősen motiváltak, esetleg maguk is jól képzettek lehetnek a biofegyver előállításának terén, ill. megfelelő kapcsolatokat tudnak kiépíteni ezek beszerzésére és valószínűsíthetően jó pénzügyi hátterük van.

A biológiai fegyvereknek, ill. know-how-juk terrorista kezekbe kerülésének különösen nagy esélye van a szétzilált társadalmi rendszerekben. A Szovjetunióban legkevesebb 35 olyan biológiai hadviseléssel kapcsolatos létesítményt azonosítottak, amelyekben több ezer ember dolgozott. A Szovjetunió felbomlása után, 1992 áprilisában Jelcin elnök betiltotta a támadó jellegű biológiai hadviselési kutatásokat. Az addig működő üzemeket vagy polgári célú termelésre vagy védelmi kutatásokra állították át, így rengeteg szakember vesztette el munkáját, a biológiai fegyverkezési programokat működtető országok nem kis öröme. Azok az információk, amelyekkel ezek a szakemberek szolgálhatnak, a költséges tudományos kutatásnak hónapokat, éveket takaríthatnak meg egy biológiai hadviselési program kidolgozásában vagy egy terrortámadás előkészítésében. Nem lehet tudni, hány orosz sikerült toborozni külföldön, annyi azonban bizonyos, hogy

szakértelmük vonzza az ajánlattevőket az USA-ban, Európában, Észak- Koreában, Iránban... **(51)**. A tudósoknak nem mindig kell elhagyni a hazájukat. Pl. a Bioeffekt nevű moszkvai cég, - amelynek igazgatója korábban a szovjet biológiai fegyver programban dolgozott - a tularémia genetikailag manipulált három törzsét kínálta eladásra. Információk szerint a Bioeffekt-hez hasonló, magántulajdonban lévő több tucatnyi kis gyógyszerészeti cég virágzik Oroszországban a Szovjetunió összeomlása óta. Ezek további csatornákat jelenthetnek, amelyeken keresztül a hidegháború alatt kidolgozott technológiák, ismeretek, sőt még mikroba törzsek is eljuthatnak Oroszország, ill. az egykori Szovjetunió határain túlra **(51)**.

2.2.1. A LEHETSÉGES BIOLÓGIAI ÁGENSEK FONTOSABB NEMZETKÖZI LISTÁI

Az emberek megbetegítésére felhasználható biológiai ágensek választékáról különböző nemzetközi szervezetek időnként listákat tesznek közzé, amelyek közül néhány autentikusnak minősült a 2.1. számú táblázatban mutatok be.

A táblázat első oszlopa tartalmazza a biológiai ágensek (bakterium, chlamydia, rickettsia és vírusok) megnevezését, vírusok esetében a család és nemzetség megjelölését, az általuk okozott betegséget **(74,75)**. A mikrobák neve mellett találunk egy 2 és 4 közötti számot, amely a kórokozók vizsgálatához az Európai Parlament és Tanács 2000/54/EK irányelvében **(76)** megkövetelt laboratóriumi biztonsági szintet jelöli. A legmagasabb, 4. biztonsági szintű (BSL4, biosafety level 4) laboratórium sajnos még Magyarországon nem működik, ezek létrehozása a Magyar Honvédségnél és az Országos Epidemiológiai Központban megindult **(77)**.

A táblázat utolsó oszlopában azokat a mikroorganizmusokat jelöltem meg, amelyek az USA Centers for Disease Control and Prevention (CDC) szakembereiből, fertőző betegségek akadémiai szakértőiből, nemzeti népegészségügyi szakemberekből, civil és katonai titkoszolgalati tisztségviselőkből és jogászokból álló ad hoc bizottság szerint jelentős közegészségügyi hatással bírnának, ha bioterroristák felhasználnák őket. A táblázat utolsó oszlopában kiemeléssel jelöltem, ha a dokumentum a biológiai ágenszt egyértelműen nevesíti, a halványabb jel azokat a mikroorganizmusokat jelöli, amelyekre a szöveg csak utal (pl. a vírus nemzetség nevével). ++: Egyes, a 3. csoportba sorolt biológiai anyagok csak korlátozott

mértékben jelentenek kockázatot a munkavállalók számára, mert rendszerint levegő útján nem fertőznek.

Szeretném felhívni a figyelmet arra, hogy a WHO alaplistájához **(78)** képest tudományos elemzéseim, kiegészítéseim és összegzéseim alapján jelen aktualizáló táblázatomban több mint húsz, az alaplistában még nem található mikroorganizmust, három új szakirodalmi forrást **(79, 80, 81)**, a vírusok család és nemzetség nevének a megadását és az egyes mikroorganizmusokhoz tartozó biológiai biztonsági szintek megjelölését szerepeltetem. Ezekkel a kiegészítésekkel kutatómunkám eredményeként egy olyan feldolgozottsági fokú összefoglaló táblázathoz jutottam el, amely a szakirodalomban újdonságnak számít és aktualizált tervezési alapnak tekinthető a védekezésben.

2.2.2. ÉSZREVÉTELEK A NEMZETKÖZI LISTÁKHOZ A BIOTERROR TÁMADÁSOKRA VALÓ ALKALMASSÁG NÉHÁNY NÉZŐPONTJÁBÓL

A 2.1. számú táblázatba foglalt mikroorganizmusok bőséges választékot jelentenek a terrorcselekményeket tervezők számára. A mikroorganizmusok változatos tulajdonságai révén sajnos mindenféle cél elérésére és alkalmazási módra – az anyagi lehetőségekhez mérten – kiválasztható a megfelelő mikroorganizmus. A biológiai anyagokkal történő **támadások elleni felkészülés általában a levegőben terjedő és a légzőrendszert megtámadó mikroorganizmusokra** vagy kémiai anyagokra **koncentrál**: ezekkel érhető el a legrövidebb idő alatt az áldozatok maximális száma. A **bioterroristák eszköztárában** emellett fontosak lehetnek azok a mikroorganizmusok is, amelyek rejtett alkalmazásával (szabotázs, diverzió) **az élelmiszereket vagy az ivóvizet lehet megfertőzni** (pl. *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli*, *Clostridium botulinum*, *Vibrio cholerae* vagy a protozoa *Cryptosporidium parvum* stb.). Ez az alkalmazási mód ugyan kisebb halálozási aránnyal jár, de pánik- ill. káosz-keltő hatása nagy és szintén óriási anyagi, egészségügyi terheket ró az államra **(82)**. Az alkalmazás szempontjából **fontos lehet a bioterroristák számára a gyors és egyszerű előállíthatóság, könnyű formulázhatóság, szállíthatóság, raktározhatóság, a környezeti stabilitás, a minél alacsonyabb fertőzési sejttség és a minél magasabb fertőzőképesség. A rövid lappangási idő** megnehezíti a betegség tüneteinek jelentkezése előtti

felderítést, ugyanakkor a fertőzés bekövetkezése és a tünetek jelentkezése között eltelt rövid idő „forró nyomot” adhat az elkövetők leleplezéséhez. **Az emberről-emberre való terjedés lehetősége, ill. a betegség gyors és többnyire halálos lefolyása** (pl. hemorrhagiás lázak) általában bonyolultabbá, veszélyesebbé és drágábbá teszik az ágenshez való hozzájutást a terroristák számára, mivel ezek előállítása rendkívül kockázatos és nagy körültekintést, speciális felszereléseket igényel **(83)**.

A **2.1. számú táblázatban** bemutatott mikrobák tulajdonságai számos szakirodalomból megismerhetők **(51, 53, 68-70, 75, 78, 80, 81, 84, 85, 87, 88, 91, 92, 100-105)**. Jelen értekezésemben ezeket a mikroorganizmusokat terjedelmi okok miatt nem tudom ilyen részletesen bemutatni, de néhány olyan tulajdonságukra szeretném felhívni a figyelmet, amelyek miatt különösen alkalmasak lehetnek bioterrorista célokra.

A ***Bacillus anthracis*** és a ***Francisella tularensis*** baktériumokat a **2.1. számú táblázat** valamennyi dokumentuma megjelöli. Ezek talán a legrégebben kutatott biológiai fegyver ágensek, már sokféle genetikailag módosított változatuk létezik, különösen az antibiotikum rezisztencia vonatkozásában, de az anthrax esetében már ismerünk a vakcinálás védő hatását kijátszó változatok is. A *Bacillus anthracis*, mint hatásos bioterrorista ágens 2001-ben már bizonyított az USA-ban: 22 esetből öt halállal végződött és 32.000 ember részesült profilaxisban. Az antibiotikum profilaxis 4-8 hétig tartó folyamat volt, amit a mellékhatások miatt a kezelték 7%-ánál meg kellett szakítani **(53, 86)**. Ez a baktérium a környezeti tényezőknek ellenálló spórái révén a talajban, szinte korlátlan ideig megőrizheti fertőző képességét, az ivóvízben 2 évig is életképes maradhat és a szokásos klórozási eljárás is hatástalan vele szemben **(85)**. A tüdőanthraxot valószínűsíthetően influenzaként diagnosztizálnák, a röntgenfelvételen a mediastinum jellegzetes kiszélesedését pedig tompa ütés vagy hirtelen fékezést követő baleset következményének vélnék **(87)**. A vérből vagy a sebből kitenyésztett Gram-pozitív pálcát kontaminációként értékelnék vagy *Bacillus*-ként felismernék, de tovább nem identifikálnák **(53)**. A becslések szerint 50 kg-nyi anthrax aeroszolként egy 500.000 lakosú terület feletti szétpermetezésével 95.000 ember halna meg és 125.000 fő válna cselekvőképtelenné **(78)**. Zárt térben 1 g aeroszol elég a letális dózis száz,- vagy ezerszeresének belélegzéséhez **(88)**.

A **pestis és a tularémia** kórokozói **rendkívül kis sejtszámban fertőznek (53)**, előbbinél 100 - 500 **(78, 85)**, utóbbinál 10 -100 **(78, 51)** sejt belélegzése elég a

betegség kiváltásához. A becslések szerint a *Yersinia pestis* aeroszol 50 kg-nyi mennyisége 5 milliós populációban 150.000 fertőzést és 36.000 halálesetet okozna. A *Francisella tularensis* esetében rosszabbak a kilátások: 500.000 lakos közül 125.000 válna cselekvőképtelenné és 30.000 halna meg **(78, 88)**.

A ***Clostridium botulinum*** fertőzés során a mikroorganizmus által termelt botulinum toxin betegíti meg az embert. A toxin inhalációja és az ételmérgezés révén kialakuló botulizmus azonos klinikai képet mutat. A botulinum toxinból 0,001 mikrogramm/testsúly kg mennyiség halálos. Mivel a betegség bénulással jár, **a betegeket mesterségesen kell lélegeztetni, amely tömegmérgezések esetén szinte lehetetlen** feladat elé állíthatja az egészségügyi apparátust **(53, 89)**.

A **feketehimlőt** az Egészségügyi Világszervezetnek (WHO) az 1970-es évek végére sikerült eradikálnia, amit egyébként az orvoslás történetének egyik legfontosabb eseményeként tartanak számon. A WHO 1980-ban elrendelhetette a kiterjedt oltások beszüntetését. Ez a lépés azonban védtelenné tett minket: a populáció jelentős része nem részesült oltásban és az oltottaknál is bizonytalan már a korábbi vakcinák hatékonysága **(90)**. Az USA-ban régóta raktározott több millió adag vakcina biológiai értéke is kérdésessé vált. Jelenleg nincs a világon egyetlen cég sem, amely a hagyományos módon, vakcina-vírussal fertőzött birkák nyiroknedvéből elő tudná állítani az oltóanyagot. A sejtkultúrán történő nagyüzemi előállítás kidolgozatlan, fejlesztést igényel **(53)**. Az USA egészségügyi szervezetei az oltóanyag készlet 200 millióra való felduzzasztását tervezik, mivel a jelenlegi készlet egy támadás esetén nem lenne elég **(91)**. **Tapasztalatok hiányában az orvosok nem ismernék fel a tüneteket, és mivel a betegség emberről emberre cseppfertőzéssel terjed, minden egyes eset 10-20 új fertőzést hozna létre**, ráadásul a két hetes lappangási idő alatt a fertőzöttek egy része szerte-szét utazhatna a világban. A fertőzéshez feltehetően néhány virion is elég **(92)**, az oltásban nem részesült személyek 5-40%-ánál halált okozhat **(91)**. **A betegek elkülönítése ugyanakkor csak negatív légnyomású helyiségben hatásos, de ez tömegmérétekben megoldhatatlan.** Jelenleg sikeres kezelés nem ismert. A legtöbb országban a vírus vizsgálatához nincs meg a szükséges 4-es biztonsági szintű laboratórium, nincs e téren képzett és védőoltással megfelelően védett személyzet **(53)**.

A **vírusos haemorrhagiás lázak** közül a leggyakoribb a Lassa-láz, a Rift-völgyi láz, a Krími-Kongói láz, az Ebola és a Marburg betegség **(91)**. A Filovirus nemzetségből az Ebola és Marburg vírus, valamint az Arenavirus nemzetségből a Lassa, Machupo,

Junin, Guanarito, és Sabia, **(75)** a Bunyaviridae/Nairovirus nemzetségből a Krími-Kongói vírus **(91)** különösen veszélyes a kórházi személyzetre, mivel könnyen terjednek cseppfertőzés útján is. Ezek a vírusok rendkívül fertőzőképesek és letalitásuk magas, pl. az Ebola vírusé 50-90%, a Marburg vírusé 23-70%-os, inkubációs idejük pedig a tíz napot meghaladhatja **(75)**. Jelenleg hatásos antivirális kezelésük nem ismert **(53)**.

A szakirodalom áttanulmányozása alapján úgy tűnik, hogy **jelentőségéhez képest alábecsülve tárgyalják az influenza vírusokat**, mint potenciális bioterrorista eszközt. Pedig, mint ismeretes az 1918-1919 között pusztító spanyolnátha járvány 20 millió emberéletet követelt. Hírügynökségek beszámolóí szerint az egykori áldozatok holttestéből egy kanadai-japán kutatócsoport munkatársai antigén tulajdonságokért felelős génrészleteket építettek be a napjainkban előforduló influenza vírusokba, így a spanyolnátha fertőzőképességével bíró kórokozóhoz jutottak. A thaiföldi madárinfluenza-járványt okozó, az influenzával rokon H5N1 vírus kapcsán attól tartanak a szakemberek, hogy a jelenleg még közvetlenül szárnyasról emberre terjedő vírus átalakul, és emberről emberre terjedő világjárványt vált ki. Ez igazi katasztrófához vezethet: míg a spanyolnátha vírusa 100-ból egy, addig a H5N1 vírus 100-ból több mint 90 embernél halálos kimenetelű. Az utóbbival szemben oltóanyag még nem áll rendelkezésre **(93)**.

A táblázat egyáltalán nem tárgyalja azokat a mikroorganizmusokat, amelyeket genetikailag megtervezve, vagyis úgy „készítenek”, hogy többféle kórokozó mikroorganizmus patogén tulajdonságait, ill. virulencia faktorait egyesítsék egy mikroorganizmusban vagy éppen egy ártalmatlan mikroorganizmus génkészletével fedezzenek egy vagy több patogén tulajdonságot hordozó gént, ill. géneket. Az ilyen típusú mikroorganizmusok bioterroristák kezébe való kerülése szinte megoldhatatlan feladat elé állíthatja a biológiai ágenseket felderítő eszközök fejlesztőit és az egészségügyi szakembereket az okozott/okozható megbetegedések felismerése és az ellenük való védekezés területén **(83)**.

2.1. számú táblázat Az emberek ellen potenciálisan felhasználható biológiai ágensek (baktériumok, chlamydiák, rickettsiák, mikroszkópikus gombák, vírusok) autentikusnak minősíthető szakirodalmi források szerint

Biológiai ágens az általa okozott betegség és a vizsgálatukhoz megkövetelt laboratóriumi biztonsági szint (2-4)	ENSZ ⁹⁴ (1969)	WHO ⁷⁸ (1970)	BWC ⁹⁵ CBM-F (1992)	Australia Group ⁹⁶ (1992)	Australia Group ⁷⁹ (2004)	NATO ⁸⁴ (1996)	NATO ⁸⁰ (2004)	CDC ⁹⁷ category A (2000)	BWC ⁹⁸ draft Protocol (2001)	Közegészségügyi szempontból kimagasló kockázati szintű-ágensek ⁸¹ (2002)
BAKTÉRIUMOK (CHLAMYDIA-kal és RICKETTSSIA-kal)										
<i>Bacillus anthracis</i> , (anthrax, lépfene, pokolvar) 3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Brucella</i> species: <i>Brucella abortus</i> , <i>Bruc. melitensis</i> , <i>Bruc. suis</i> (brucellózis) 3	X	X	X	X	X	X	X		X	X
<i>Burkholderia mallei</i> , (takonykór, malleus) 3	X	X	X	X	X				X	X
<i>Burkholderia pseudomallei</i> , (melioidosis) 3	X	X	X	X	X	X	X		X	X
<i>Franciscella tularensis</i> , (tularémia, nyúlláz, nyúlnyúzók betegsége) 2-3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Salmonella typhi</i> , (enterális láz, hastífusz) 3 ⁺⁺	X	X		X	X	X	X		X	X
<i>Shigella</i> species, (shigellosis) eg. <i>Shig. dysenteriae</i> (bacilláris dizentéria, bakteriális vérhas) 2-3 ⁺⁺	X				X	X	X			X
<i>Vibrio cholerae</i> , (kolera) 2	X	X		X	X	X	X			X

Biológiai ágens az általa okozott betegség és a vizsgálatukhoz megkövetelt laboratóriumi biztonsági szint (2-4)	ENSZ ⁹⁴ (1969)	WHO ⁷⁸ (1970)	BWC ⁹⁵ CBM-F (1992)	Australia Group ⁹⁶ (1992)	Australia Group ⁷⁹ (2004)	NATO ⁸⁴ (1996)	NATO ⁸⁰ (2004)	CDC ⁹⁷ category A (2000)	BWC ⁹⁸ draft Protocol (2001)	Közegészségügyi szempontból kimagasló kockázati szintű- ágensek ⁸¹ (2002)
<i>Yersinia pestis</i> , (pestis) 3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<i>Escherichia coli</i> , O 157:H7 szerotípus és más verotoxin termelő szerotípusok (pl.vérzékes kolitisz, urémiás szindróma) 3 ⁺⁺					X					X
<i>Clostridium botulinum</i> , botulinum toxin termelő (botulinizmus) 2					X					X
<i>Clostridium perfringens</i> , epsilon toxin termelő típus (gázgangréna, de ételmérgezést is okozhat) 2					X					
<i>Chlamydia psittaci</i> , (ornitózis, papagáj-kór) 2-3	X				X	X	X			X
<i>Bartonella (Rickettsia) quintana</i> , (lövészárk-láz) 2				X	X					
<i>Coxiella burnetii</i> , (Q-láz) 3	X	X	X	X	X	X	X		X	X
<i>Orientia (Rickettsia) tsutsugamushi</i> , (bozótláz, Délkelet-ázsiai bozótláz) 3						X	X			
<i>Rickettsia prowazekii</i> (járványos, kiütéses vagy „fleck” tífusz) 3	X	X	X	X	X	X	X		X	X
<i>Rickettsia rickettsii</i> , (Szikláshegységi láz) 3	X	X		X	X	X	X		X	

Biológiai ágens az általa okozott betegség és a vizsgálatukhoz megkövetelt laboratóriumi biztonsági szint (2-4)	ENSZ ⁹⁴ (1969)	WHO ⁷⁸ (1970)	BWC ⁹⁵ CBM-F (1992)	Australia Group ⁹⁶ (1992)	Australia Group ⁷⁹ (2004)	NATO ⁸⁴ (1996)	NATO ⁸⁰ (2004)	CDC ⁹⁷ category A (2000)	BWC ⁹⁸ draft Protocol (2001)	Közegészségügyi szempontból kimagasló kockázati szintű- ágensek ⁸¹ (2002)
MIKROSZKÓPIKUS GOMBÁK										
Coccidioides immitis, (<i>coccidioidomycosis</i>) ³	X	X				X	X			
Histoplasma capsulatum (<i>histoplasmosis</i>) 3							X			
VÍRUSOK (család/nemzetség név) Vérzésemes lázakat okozó vírusok										
<i>Hantaan-vírusok</i> (<i>Bunyaviridae/Hantavirus</i>) 3 Vérzésemes láz (HF) általában vese elégtelenséggel, nefritisszel (RS) kiegészülve		X		X	X	X	X			X
Sin Nombre-vírus, (<i>Bunyaviridae/Hantavirus</i>) 3 HF, RS					X				X	X
Szöul-vírus (<i>Bunyaviridae/Hantavirus</i>) 3 HF, RS					X					X
Dobrava–Belgrád-vírus (<i>Bunyaviridae/Hantavirus</i>) 3, HF, RS					X					X
Puumala vírus (<i>Bunyaviridae/Hantavirus</i>) 2 HF, RS					X					X

Biológiai ágens az általa okozott betegség és a vizsgálatukhoz megkövetelt laboratóriumi biztonsági szint (2-4)	ENSZ ⁹⁴ (1969)	WHO ⁷⁸ (1970)	BWC ⁹⁵ CBM-F (1992)	Australia Group ⁹⁶ (1992)	Australia Group ⁷⁹ (2004)	NATO ⁸⁴ (1996)	NATO ⁸⁰ (2004)	CDC ⁹⁷ category A (2000)	BWC ⁹⁸ draft Protocol (2001)	Közegészségügyi szempontból kimagasló kockázati szintű- ágensek ⁸¹ (2002)
Krími-Kongói vérzések láz vírus (Bunyaviridae/Nairovirus) 4 HF		X		X	X	X	X		X	
Ebola-vírus (Filoviridae/Filovirus) 4 altípusok: Zaire, Sudan, Ivory Coast = Cote'd Ivoire, Reston Ebola vírus betegség				X	X	X	X	X	X	X
Marburg-vírus (Filoviridae/Filovirus) 4 Marburg vírus betegség					X					X
Lassa-vírus, (Arenaviridae/Arenavirus) 4 Lassa láz				X	X	X	X	X	X	X
Junin-vírus (Arenaviridae/Arenavirus) 4 Argentín vérzések láz				X	X	X	X	X	X	X
Machupo-vírus (Arenaviridae/Arenavirus) 4 Bolíviai vérzések láz/ Machupo vérzések láz				X	X	X	X		X	X
Dél-amerikai vérzések láz vírusok: Sabia, Guanarito 4 , Flexal ³⁹⁹ (Arenaviridae/Arenavirus)					X					X

Biológiai ágens az általa okozott betegség és a vizsgálatukhoz megkövetelt laboratóriumi biztonsági szint (2-4)	ENSZ ⁹⁴ (1969)	WHO ⁷⁸ (1970)	BWC ⁹⁵ CBM-F (1992)	Australia Group ⁹⁶ (1992)	Australia Group ⁷⁹ (2004)	NATO ⁸⁴ (1996)	NATO ⁸⁰ (2004)	CDC ⁹⁷ category A (2000)	BWC ⁹⁸ draft Protocol (2001)	Közegészségügyi szempontból kimagasló kockázati szintű- ágensek ⁸¹ (2002)
Dengue-vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3 Klasszikus dengue-láz, Dengue vérzéses láz / shock szindróma	X	X		X		X	X			
Omsk vérzéses láz vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3					X	X	X			
Encephalitis vírusok										
Tick-born /Russian Spring-Summer encephalitis vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3	X	X		X	X	X	X		X	
Japán encephalitis vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3		X		X	X					
Kyasanur Forest vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3					X					
Louping-ill vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3 ⁺⁺ CSEHSZLOVÁKIAI, KÖZÉP-EURÓPAI ENCEPHALITIS					X					
Murray-völgyi encephalitis vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3, Ausztráliai encephalitis					X					
Powassan vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3					X					

Biológiai ágens az általa okozott betegség és a vizsgálatukhoz megkövetelt laboratóriumi biztonsági szint (2-4)	ENSZ ⁹⁴ (1969)	WHO ⁷⁸ (1970)	BWC ⁹⁵ CBM-F (1992)	Australia Group ⁹⁶ (1992)	Australia Group ⁷⁹ (2004)	NATO ⁸⁴ (1996)	NATO ⁸⁰ (2004)	CDC ⁹⁷ category A (2000)	BWC ⁹⁸ draft Protocol (2001)	Közegészségügyi szempontból kimagasló kockázati szintű- ágensek ⁸¹ (2002)
Rocio/Ilheus vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3 Rocio vírus betegség					X					
St. Louis-i encephalitis vírus (Flaviviridae/Flavivirus) 3 St. Louis-i encephalitis vírus betegség					X					
Nyugati lóencephalitis vírus (Togaviridae/Alphavirus) 3 Nyugati lóencephalitis vírus betegség		X		X	X				X	X
Keleti lóencephalitis vírus (Togaviridae/Alphavirus) 3 Keleti lóencephalitis vírus betegség	X	X		X	X	X	X		X	X
Venezuelai lóencephalitis vírus (Togaviridae/Alphavirus) 3 Venezuelai lóencephalitis vírus betegség	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Nipahvírus (Paramyxoviridae/Henipavirus) 2					X					X
Lymphocytic choriomeningitis vírus (Areneviridae/Arenevirus) 3					X					
Egyéb vírusok										
Variola major, (Poxviridae//Orthopoxvirus) 4 feketehimlő	X	X		X	X	X	X	X	X	X

Biológiai ágens az általa okozott betegség és a vizsgálatukhoz megkövetelt laboratóriumi biztonsági szint (2-4)	ENSZ ⁹⁴ (1969)	WHO ⁷⁸ (1970)	BWC ⁹⁵ CBM-F (1992)	Australia Group ⁹⁶ (1992)	Australia Group ⁷⁹ (2004)	NATO ⁸⁴ (1996)	NATO ⁸⁰ (2004)	CDC ⁹⁷ category A (2000)	BWC ⁹⁸ draft Protocol (2001)	Közegészségügyi szempontból kimagasló kockázati szintű- ágensek ⁸¹ (2002)
Majomhímlő vírus 3 (Poxviridae//Orthopoxvirus)				X	X				X	
White pox vírus, a variola vírus egyik változata 4				X	X					
Rift-völgyi láz vírusa (Bunyaviridae/Phlebovirus) 3		X		X	X	X	X		X	
Oropouche-vírus (Bunyaviridae/Bunyavirus) 3					X					
Sárgaláz vírusa, (Flaviviridae/Flavivirus) 3 (Hepatitisszel és nephritisszel járó vérzéses láz) 42	X	X		X	X	X	X		X	
Chikungunya-vírus, (Togaviridae/Alphavirus) 3+	X	X		X	X	X	X			
O'nyong-nyong-vírus (Togaviridae/Alphavirus) 2		X								
Hendra vírus/ Ló morbillivírus (Paramyxoviridae/Henipavirus), 2 hyperacut légzési betegség					X					
Influenza vírusok (Orthomyxoviridae/Influenzavirus A,B,C) 2	X	X				X	X			

2.3. TUDOMÁNYOS KUTATÓ MUNKÁMBÓL LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK

1. **Áttekintve a biológiai fegyver fejlesztés és alkalmazás történetét három fő korszakot** jelölhetünk ki, amelynek határai egyáltalán nem élesek, inkább összemosódnak: **a fertőző betegségek terjesztésének időszaka, a természetes kórokozók terjesztésének időszaka és a militarizált biotechnológia időszaka.** Fel kell készülni rá, hogy a bioterrorizmus ágenseit, eszközeit, módszereit mind a három időszakból választhatja, így **a fertőző anyagcsere termékek, használatától a genetikailag módosított, megtervezett élőlényeken keresztül a fegyvertár a magas fejlesztési fokozatú biológiai fegyver ágensekig [Advanced Biological Warfare (ABW) Agent] terjedhet.**
2. A biológiai fegyverek, ágensek közül a bioterror támadások során elsődlegesen azok alkalmazására kell felkészülni, amelyek **a társadalom számára a legnagyobb kárt okozhatják és a védekezésben a legnagyobb, elsősorban rendvédelmi és egészségügyi feladatot jelentik.** (Ebben az értekezésben terjedelmi okokból nem tudtunk kitérni a bioterror-támadások mezőgazdaságot, ill. a vegetációt és az állatállományt sújtó, és így az emberek létfeltételeit megnehezítő vagy ellehetetlenítő biológiai ágensekre.)
3. A potenciális biológiai ágenseket tárgyaló **nemzetközi listák csak útmutatást, tervezési alapot adnak a védekezéshez**, de nem jelentenek bizonyosságot a bioterror-támadásokra alkalmas, ill. alkalmazható mikroorganizmusok teljes körére vonatkozólag.

3. A BIOTERROR-TÁMADÁSOK ELLENI KÖZÉPÜLET VÉDELEM LEHETŐSÉGEI

Az épületek, épület-csoportok elleni bioterror-támadásokat teljes biztonsággal nem lehet megakadályozni, de a hatásukat megfelelő intézkedésekkel tompítani, csökkenteni lehet. Az épületek különösen vonzó terrorista célpontok lehetnek, mivel az ezekben dolgozók megbetegítésével, munkaképtelenné tételével, elpusztításával helyi, körzeti, országos vagy akár nemzetközi hatókörű szervezetek, intézmények, vállalatok munkáját hosszú időre meg lehet bénítani, rendkívül nagy terheket róva az állami szervezetekre, köztük az egészségügyi ágazatra. Ráadásul a nagyobb épületekben, épület-csoportokban egyszerre akár több ezer ember is megfertőzhető és a fertőzés a munkahelyről a lakóhelyre vagy a lakó-, pihenő-, bevásárlóhelyről a munkahelyre rövid időperiódus (10-12 óra) alatt továbbvihető.

Mivel az épületek bioterror-támadások elleni védelmének kialakítását sok tényező befolyásolja, pl. az épület rendeltetése, a benne folytatott tevékenységek, az épület felépítése, infrastruktúrális ellátottsága, a benne egyidőben tartózkodók száma, a benttartózkodók összetételének heterogenitása (pl. dolgozók, látogatók, ügyfelek), stb., dolgozatomban nem tudtam minden lehetséges változattal foglalkozni. Ezért társadalmi szempontból egy meglehetősen kritikus középületegyüttest, a kórházat, mint intézményt állítottam a bioterror-támadások elleni épületvédelem lehetőségének mérlegelésénél vizsgálatom középpontjába. Ebből a vizsgálatból ugyanakkor nemcsak a kórházra érvényesíthető specifikus, hanem általános épületvédelmi következtetéseket is igyekeztem levonni.

3.1. A KÓRHÁZ, MINT BIOTERROR-TÁMADÁSSAL SZEMBEN VÉDENDŐ OBJEKTUM

3.1.1. A KÓRHÁZ, MINT LEHETSÉGES CÉLPONT

A kórháznak a bioterror-támadások lehetséges célpontjaként való kiválasztásában jelentős szerepet játszhatnak az alábbi tényezők, amelyeket a védekezés kialakításánál mindenképpen célszerű figyelembe venni:

- A kórházakban eleve legyengült szervezetű, a fertőzésekre fogékonyabb emberek tartózkodnak, köreikben sokkal nagyobb halálozási arányra lehet számítani, mint az egészséges emberek között.
- Az ápolott emberek körében a fertőző betegségek bizonyos tünetei „beleolvadnak” az alapbetegség vagy annak szövődményeinek tüneteibe, így a felismerés nehezebb lehet, mint az eleve egészségesek körében.
- A fertőző betegségek által legyengített ápolottak körében a kórházi környezetben meglévő vagy oda bevitt, az antibiotikumokra rezisztens-multirezisztens, ún. „kórházi probléma baktériumok” által okozott nozokomiális fertőzések, megbetegedések jelentősen csökkenthetik a túlélés esélyét.
- A kórházak az őrzés-védelem tekintetében „puha” célpontoknak számítanak, hiszen szinte egész nap, majdnem teljes területükön korlátozás nélkül mozoghatnak bennük a legkülönbözőbb azonosítatlan emberek, mind a járóbeteg ellátás, mind az ápolottak látogatása indokával, így nehéz kiszűrni az ártó szándékúakat.
- Nehezíti a biológiai ágensek kórházak területére való becsempészésének megakadályozását, hogy teljesen elfogadott, miszerint a látogatók, betegek kisebb-nagyobb csomagokkal érkeznek a kórházba: ruhát, élelmiszert, innivalót, sőt néhány esetben gyógyászati eszközöket, gyógyszereket hoznak, visznek.
- A kórházakban megfertőzöttek látogatói a lappangási idő alatt a kórházon kívül is terjeszthetik a betegséget. A látogatók sokszor az ország távoli vidékére térnek vissza és közöttük minden rendű-rangú, foglalkozású és korú ember előfordulhat.
- Néhány gyógyintézményben koncentrálódhatnak bizonyos államigazgatási, rendvédelmi, politikai-közéleti területeken tevékenykedők, így pl. Honvéd Kórház, Belügyminisztérium Központi Kórház és Intézményei, SE Oktató Kórház.
- A kórházak megfertőzése kizárja a kórház mindennapos, köznapi gyógyító feladatainak ellátását, amely felmérhetetlen zavarokat okozhat a helyi, ill. országos szintű betegellátásban.

- A megtámadott kórházak túlnyomó többsége felkészületlen a nagytömegű fertőző beteg ellátására, elkülönítésére, az épületek kiürítésére, a karantén szabályok betartására.
- Ha a kórházak támadása egyszerre több egészségügyi intézményt és más polgári célpontokat is érint, akkor mind a bioterror-támadás áldozatainak, mind az egyéb betegségekben szenvedőknek az ellátása a honvédségi tartalékok bevonását és mozgósítását igényelheti, de nem kizárt, hogy a helyzet kezelésére nemzetközi segítséget kell kérni. Ezeknek a helyzeteknek nincs modellje, nincs gyakorlata. Az egészségügyi helyzet normalizálásába évekre belerokkanhat az állami költségvetés, az intézmények, az igénybe vett szükség épületek és területek fertőtlenítése sokáig elhúzódhat.
- Eltérően a katonaságtól és a tűzoltóságtól, katasztrófavédelemtől az orvosi-egészségügyi reagáló szervezet nem parancsra működik, ezt szervezni kell, ugyanakkor soraikat jelentősen meggyengíthetik a lappangási idő alatt a megtámadott kórházban megszerzett fertőzések, ill. a járványügyi szabályok, eljárások alkalmazásában és a szokatlan, ritka betegségek kezelésében való járatlanság.
- A gyógyintézményekbe vetett bizalmat a bioterror-támadás hosszú időre megrengetheti és a közvélemény számára lélektanilag rendkívül sokkoló és bizonytalanságot teremtő lehet pl. egy gyermek kórházon, osztályon végigsöprő fertőzés, amelynek elsődleges következménye lehet pl. a karantén szabályoknak a gyermekek esetében felfokozott kötődésű hozzátartozók általi, akár erőszakos megsértése is.

3.1.2. A KÓRHÁZAK BIOTERROR-TÁMADÁSSAL SZEMBENI VÉDELMEINEK FONTOSABB SZEMPONTJAI

Ebben a fejezetben a kórházak napi működéséhez szükséges és jól körülírható, a fertőzések útjába állított járványügyi és higiénés barrieréket, e tevékenységeket nem részletezem, inkább néhány olyan általánosítható megközelítési módszert mutatok be, amelyeket alkalmazhatónak tartok, akár a kórházakon kívül más épületek, épület-

csoportok védelmében is. Dolgozatomban ebben a témakörben csak a véleményem szerinti és az általam áttekintett tudományos szakirodalom alapján felvethető legfontosabb és a jövőben átgondolandó problémákat tudtam összegyűjteni. Ezek megoldása politikai és gazdasági döntések sorozatát, ill. többféle képzettségű és tapasztalatú szakember együttgondolkodását követeli meg.

3.1.2.1. Jogszabályi előírások hiánya

A témához releváns építésügyi jogszabályok nem adnak konkrét előírásokat, de még csak utalásokat sem az épületeknek a terror-támadások elleni megerősítésére. Ezek a jogszabályok inkább az épületek megközelíthetőségére, biztonságos használhatóságára vonatkozó paragrafusokat tartalmaznak.

(22/1992.(XII.29.) KTM rendelet az életvédelmi létesítmények létesítéséről, fenntartásáról és békeidőszaki hasznosításáról.

37/1995 (IV.5.) Korm. rendelet az életvédelmi létesítmények egységes nyilvántartási és adatszolgáltatási rendjéről.

60/1997. (IV.18.) Korm. rendelet az óvóhely védelem, az egyéni védőeszköz ellátás, a lakosság risztása, valamint a kitelepítés és befogadás általános szabályairól.

253/1997. (XII.20.) Korm. rendelet az országos településrendezési és építési követelményekről

46/1997(XII.29.) KTM rendelet az egyes építményekkel, építési munkákkal az építési tevékenységekkel kapcsolatos építésügyi hatósági engedélyezési eljárásokról.

12/2003 (III.24.) BM rendelet egyes építésügyi jogszabályok módosításáról.)

Konkrét előírások, megfogalmazások hiányában a kórháznak, mint objektumnak a bioterror-támadások elleni védelmét csak gondolati síkú megközelítésben kísérelhetem meg.

A bioterror támadások megelőzésének, ill. hatásainak tompítására az épületvédelem konkrét teendőinek meghatározására két megközelítési módot ajánlok az épületbiztosítással foglalkozó szakemberek számára.

3.1.2.2. A bűnözés elhárító építészet elméletéből levonható következtetések

Az egyik megközelítési mód alkalmazása során az Oscar Newman kutatásai alapján megalkotott és 1973-ban közzétett bűnözést elhárító építészeti elméletét, a „*defensive space*”-ről, a védhető területről vettem alapul (106). Bár az elmélet elsősorban a városi bűnözés elleni védekezés építészeti eszközeit veszi számba, ezek közül néhány megfigyelése, ajánlása vagy közvetlenül, vagy módosítva alkalmazhatónak tekinthető az épületvédelem bioterror-támadások elleni védelmében is.

Az elmélet egyik alappillére, hogy az adott épületben a lehető legnagyobb szintű, ún. közösségi kontroll lehetőségét lehessen biztosítani. Ennek legfontosabb eszközei, hogy az épületben szűk és rövid, beláthatatlan „zsákutcák” ne legyenek, ugyanakkor közlekedő folyosói tágasak, kiszögelésektől, beugróktól mentesek, jól beláthatók, jól megvilágítottak legyenek. Nagyon fontos az olyan tervezés és kialakítás, amely az épületeket és épületrészeket úgy tagolja és osztja fel a különböző kisebb funkcionális egységekre, hogy valamennyi ott tartózkodónak (beteg, személyzet, látogató) módjában álljon kiszűrni az illetéktelen „jövevényeket”. A kórházakban ehhez járul, hogy olyan barátságos, belátható méretű terek alakuljanak ki, ahol az emberek meg tudják szólítani és kérdések révén tisztázni tudják egymást, amelyet a nagy, személytelen, zsúfolt terek sok esetben lehetetlenné tesznek. Ez utóbbiak kialakítása azért is kerülendő, mert ilyen típusú helyiségeket fertőzve több embert érintőek lehetnek a támadás következményei. A kis, tagolt, „zsilipelt” tereket könnyebb tisztán tartani, fertőtleníteni, támadás felfedése, gyanúja esetén elrekeszteni egymástól.

Az ellenőrzést segítheti a nyilvános tereknek olyan félnyilvános terekkel való lezárása, tagolása, ahol már számot kell adni az ott tartózkodás okáról. Az épületen belüli vagy ahhoz kívülről csatlakozó, a biológiai támadás szempontjából kritikus területeket (pl. vízellátó rendszer központi, megbontható szerelvényei, központi szellőző, légkondicionáló berendezések bemeneti nyílásai, étel-előkészítő helyiségek, stb.) folyamatos pl. kamerás, zárás melletti személyes jelenlétű őrzés-védelem vagy alkalmi megfigyelés alatt ajánlott tartani. Ahol lehetőség van rá a közösségi helyiségekben a kamerás megfigyelés és képrögzítés visszatartó hatásának, ill. a gyanús személyek későbbi azonosításának megkönnyítése érdekében élni kell.

3.1.2.3. Anyagáramok számbavétele, ellenőrzése

Abban az esetben, ha a gyógyítást technológiai folyamatok összességének fogjuk fel, akkor az ehhez a tevékenységhez logisztikai rendszerben bemenő és kimenő anyagáramok kapcsolhatók és közülük kijelölhetők azok a kritikus elemek, összetevők, amelyekkel nagy valószínűséggel bekerülhetnek az intézménybe, épületbe biológiai ágensek. Ezeknek a kritikus anyagáramoknak, forrásoknak a felderítése és ellenőrzése hozzájárulhat a biológiai ágensekkel tervezett vagy végrehajtott terrortámadások megelőzéséhez, ill. hatásuk csökkentéséhez. A **3.1. számú táblázatban** példaként egy kórház biológiai támadás szempontjából kritikus anyagáramait vázoltam fel.

A vegyi anyagokkal szemben a biológiai ágensek kimutatásának és azonosításának gyors technikái nem egyértelműen megbízhatóak, ill. a megbízható megerősítő (mikrobiológiai tenyésztési) módszerek időigényesek és biztonsági szempontból bizonyos kórokozók esetében csak speciális (legmagasabb biztonsági fokozatú) laboratóriumban végezhetők el. Ráadásul a biológiai ágensek általában színtelenek, szagtalanok, vizuálisan ritkán ismerhetők fel, különösen akkor, ha közönségesen használt anyagokban (pl. ivóvíz, élelmiszer) vagy tárgyakhoz tapadva, azokban elrejtve jelennek meg és nem por vagy aeroszol formájában.

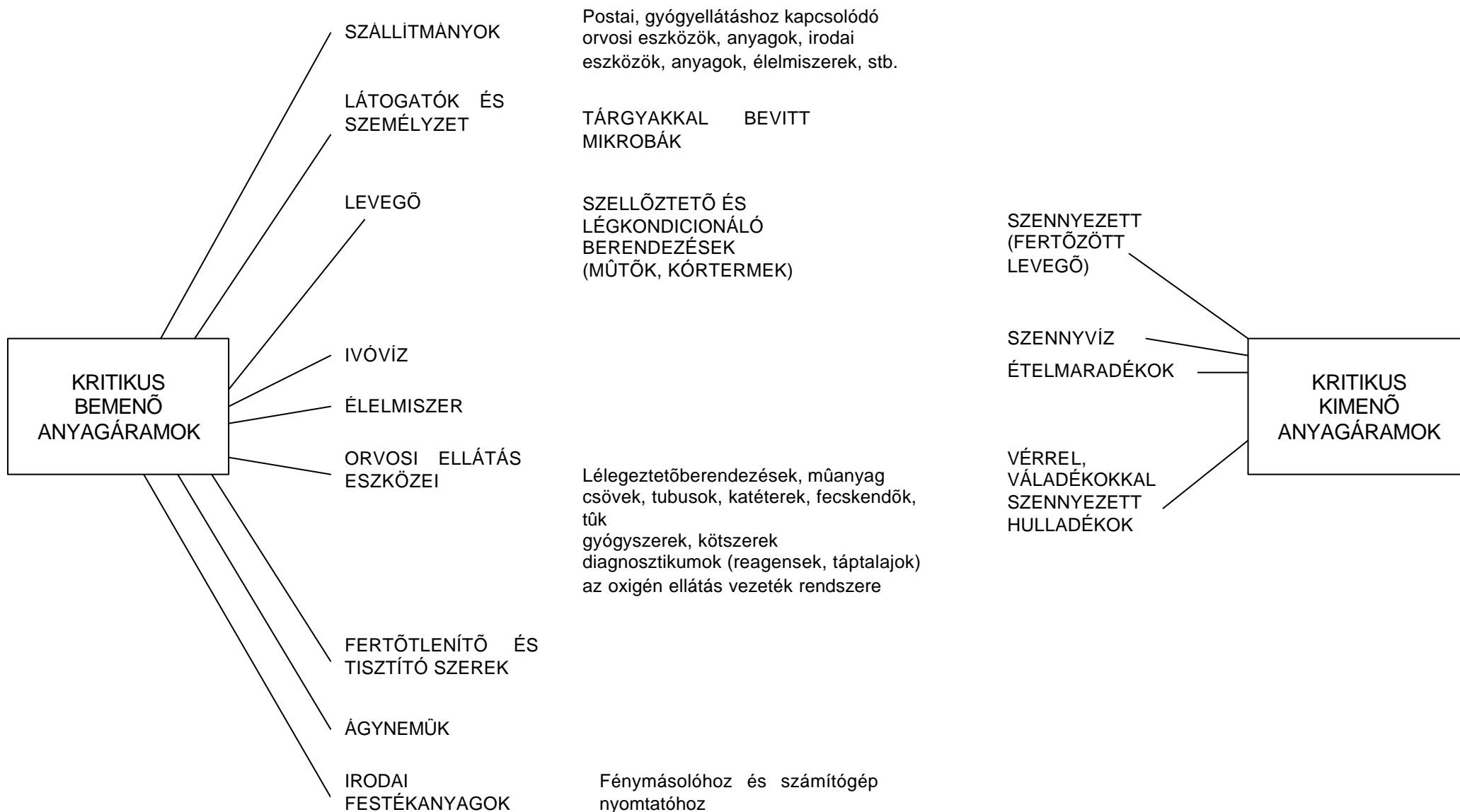
A biológiai ágensek kimutatásának lehetőségei egyre modernebb, sokoldalúbb módszerekkel gyarapodnak, pl. real time PCR, microarray= DNS chip technikák **(107)**. Sajnos a mikroorganizmusok sokféleségéből adódóan a patogénekre szelektív, a fals pozitív és negatív tévedéseket kiküszöbölő, eredményes, általánosan használható, elfogadható időn (5-60 perc) belüli detektálást lehetővé tevő felderítési módszereket a kórházba bemenő, példaként felhozott anyagáramok – így a különböző szállítmányok, a látogatók, a személyzet, levegő, az orvosi ellátás eszközei, a fertőtlenítő és tisztítószer, ágyneműk, irodai festékanyagok – esetében jelenleg nem tudunk rutinszerűen alkalmazni az épületek védelmében. A detektálás esélyeit, elfogadottságát ronthatja, hogy igazából teljes sikerre akkor lehetne számítani, ha minden lehetséges patogén génszakaszt ki lehetne mutatni, hiszen ezeket meglehetősen nagy szabadsági fokkal képesek a biotechnológia révén a biológiai ágenseket előállítók kombinálni, de sajnos ez ma még csak vágyálom.

A gyors detektálási lehetőség ugyanakkor kulcskérdés a biológiai ágensekkel

szembeni védekezésben: a megbetegedések és halálesetek száma töredékére csökkenthető, ha még a lappangási időszak előtt vagy annak korai szakaszában megkezdhető a megfertőzödétek kezelése és a betegség nem a már nyilvánvaló tünetek megjelenését követően kerül diagnosztizálásra.

A különböző beérkező szállítmányokat, ill. a beszállító cégek, vállalkozók megbízhatóságát szúrúpróbaszerűen ellenőrizni lehet, de pl. a látogatókkal és a kórházi személyzettel – különleges, ill. minősített helyzetek kivételével – ezt nem lehet megtenni, ráadásul felvetődik a kérdés, hogy meghatározható-e mit keressünk, mit vizsgáljunk, mit mintázzunk (ruházatot, dezodoros flakont, cigarettát, porcukrot, édesítőszeret, üdítő italt, tejet, olíva olajat) és persze ki és milyen körülmények között mintázzon?

3.1. számú táblázat A KÓRHÁZ KRITIKUS ANYAGÁRAMAI



Viszonylag biztatóbb a helyzet a betegek számára felszolgált élelmiszerekkel és az ivóvízellátással kapcsolatosan, hiszen ezek az anyagáramok tetszőleges sűrűséggel mintázhatók és vizsgálhatók.

Nagyobb problémát jelent a levegőbe juttatott kórokozók épületen belüli detektálása, hiszen az épületek belülről osztott terüek, ezek mindegyikének folyamatos mintázása és vizsgálata megoldhatatlan feladat. Ezért ezek között prioritási sorrendet kell felállítani, amelynek egyik kiindulópontját a kórház üzemeltetési biztonságát meghatározó helyiségek, a leglátogatottabb terek és VIP részlegek szolgáltatathatják. Az épületen belüli levegő legeredményesebb fertőzése a szellőző és légkondicionáló (légellátó) rendszereken keresztül történhet, így ezek fokozott passzív (pl. a megközelíthetőség korlátozása elkerítéssel, őrzéssel, megfigyeléssel) és aktív (mikroszűrők felszerelésével) védelméről első helyen célszerű gondoskodni a bioterror-támadásokra való felkészülés során. Az anyagi lehetőségek függvényében a terrorista támadások elleni védelemre való felkészülés fontos eszköze a légtechnikai rendszerek komplex ABV védelmének a megtervezése, kialakítása. Ugyanakkor a felkészülés során meg kell határozni, azoknak a személyeknek a körét, akiket esetlegesen a meglévő lehetőségek szerinti aktív vagy passzív immunizálásban kell részesíteni, megfelelő mennyiségű és minőségű egyéni védőfelszerelést és profilaktikus kemoterápiás szereket kell folyamatosan hozzáférhető formában tárolni.

3.2. TUDOMÁNYOS KUTATÓ MUNKÁMBÓL LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK

1. **Az épületek különösen vonzó terrorista célpontok lehetnek**, mivel az ezekben dolgozók megbetegítésével, munkaképtelenné tételével, elpusztításával helyi, körzeti, országos vagy akár nemzetközi hatókörű szervezetek, intézmények, vállalatok munkáját hosszú időre meg lehet bénítani, rendkívül nagy terheket róva az állami szervezetekre, köztük az egészségügyi ágazatra. Az épületek közül **a kórházak** funkciójuk és épülettípusuk miatt különösen **kiemelkednek veszélyeztetettség tekintetében** és **az ellenük irányuló bioterror-támadásokat teljes biztonsággal nem lehet megakadályozni, de a hatásukat** megfelelő intézkedésekkel tompítani, **csökkenteni lehet.**

2. **A kórházak** bioterror támadásokkal szembeni **épületvédelmének tervezésekor** eredményre vezethet két fontos megközelítési mód: egyrészt **a bűnözés elhárító építészet** elméletének figyelembe vétele, másrészt **a kórház kritikus anyagáramainak feltárása, ellenőrzése.**

4. A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* BAKTÉRIUM JELENTŐSÉGE BIOTERROR-TÁMADÁSOK FERTŐZÖTTJEINEK ORVOSI ELLÁTÁSA SORÁN

4.1. A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* BAKTÉRIUM, MINT A BIOTERROR-TÁMADÁSOK TÚLÉLÉSI ESÉLYEINEK NOZOKOMIÁLIS CSÖKKENTŐJE HIPOTÉZIS MEGALAPOZÁSA

A **patogén**, azaz betegséget okozó mikroorganizmusoknak két nagy csoportját különböztetjük meg **(108)**:

- **Obligát**, vagy **nyilvánvalóan patogének** azok a mikroorganizmusok, melyek nem csupán a legyengült immunrendszerű személyeket, hanem az egészséges szervezetet is képesek megtámadni. Csak a gazdaszervezetükben, vagy ezek sejt- és szövettenyésztésében képesek életben maradni, táptalajon nem tenyészthetők.
- **Fakultatív**, vagy **alkalomszerűen patogén** típusúak azok a mikroorganizmusok, amelyek táptalajon tenyészthetők, a természetben általában szaprofiton életciklusuk is van, de betegséget is okoznak alkalmas, legyengült immunrendszerű személyekben. Ebbe a csoportba tartozik az általunk vizsgált *Pseudomonas aeruginosa* is, amely veszélyességével kiemelkedik a többi kórokozó közül. Patogenitásának részletes bemutatására a baktérium általános jellemzésével foglalkozó fejezetben kerül sor.

Opportunista kórokozók (másodlagos patogének) elnevezéssel illetik az **orvosi szakirodalomban** azokat a mikroorganizmusokat, amelyek egészséges szervezeteket nem képesek megtámadni, csak olyat, amelyet valamilyen hajlamosító tényező (**prediszpozíció**) különösen érzékennyé tesz.

A fertőző betegségek által legyengített ápoltak körében a kórházi környezetben meglévő vagy oda a beteg felvételével bevitt, az antibiotikumokra rezisztens-multirezisztens, ún. „kórházi probléma baktériumok” által okozott nozokomiális fertőzések, megbetegedések jelentősen csökkenthetik a túlélés esélyét.

A bioterror-támadások által kiváltható hatások mellett első látásra eltörpül a

jelentősége a nozokomiális fertőző ágenseknek, hiszen egy önmagában is nagy halálozási arányú, súlyos lefolyású, sokszor ellenszer nélküli betegség (pl. feketehimlő, vérzéses lázak) pusztítása során szinte fel sem tűnhet, nem juthat érvényre a kórházi eredetű fertőzések hatása. Ugyanakkor tudott dolog, hogy a nálunk sokkal modernebb betegellátó hálózattal rendelkező országok kórházi osztályain is átlag 8-10%-ban fordul elő a nozokomiális fertőzés, nálunk pedig ez az arány néhol még ennél is magasabb **(109)**. Tekintve, hogy a kórházi ápoltak tetemes része különösen fogékony a fertőzésekre, többek között pl. a széles spektrumú antibiotikumokkal kezelték, immundeficiens betegek, mesterségesen lélegeztetettek **(109)**. Vagyis olyanok is ide számíthatók a jövőben, akik ilyen helyzetbe egy esetlegesen elszennvedett nyílt vagy rejtett biológiai támadás áldozataként kerülhetnek. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a nozokomiális fertőzések 2 %a halállal végződik **(109)**. Ezt a két százalékot jelenleg több mint húsz kórkép, ill. 16 betegségcsoport megnyilvánulása adja, **de megbízható adatokkal egyáltalán nem rendelkezünk abban a vonatkozásban, hogy mi történik akkor, ha a predispozíció egy biológiai fegyver ágenssel való fertőzés emberi szervezetet legyengítő hatására következik be.** Ennek a jelentősége akkor nőhet meg, ha pl. bioterrorista támadás során olyan mikrobákat alkalmaznak, amelyek által okozott betegség gyors és magas letalitása nem fedi el, nem nyomja el a nozokomiális mikroorganizmusok másodlagos hatását. Ilyenkor az antibiotikumokra multirezisztens, alacsony fertőzési csíraszámú, a kedvezőtlen környezeti tényezőknek, fertőtlenítő szereknek igen ellenálló *Pseudomonas aeruginosa* baktérium jelentős kóroki és letalitási tényezővé léphet elő, a kezdeti fertőzéssel együttesen megnövekvő ápolási időt, halálozási arányt idézhet elő. Intő párhuzam lehet, hogy pl. a lélegeztető készülékek használata során kialakuló *Ps. aeruginosa* által okozott tüdőgyulladások esetében 40-60%-os a halálozási arány **(110)**, ugyanakkor a nozokomiális tüdőgyulladások kb. egyötödét ez a baktérium okozza **(111)**. Ez a tény abban a vonatkozásban is elgondolkodtató, hogy pl. a botulizmus áldozatainak intenzív ellátásához lélegeztető készüléket kell alkalmazni. A gondolatsor azzal is folytatható, hogy pl. amíg a tüdőanthrax eredményes antimikrobás kemoterápiájában központi szerepet játszik az első választásra ajánlott ciprofloxacín nevű antibiotikum **(112)**, addig a nozokomiális fertőzésekben kitenyésztett *Pseudomonas aeruginosa* törzsek 24-53 %-a rezisztens erre az anyagra **(113, 114)**.

A közegészségügyi hatóság, ill. a kórházak higiénés szolgálatai időszakosan nyomonkövetik az adott intézményre jellemző antibiotikum rezisztenciájú, a nozokomiális fertőzésekben gyakori baktériumokat, de a szakirodalomban nem találunk beszámolót a környezetből származó, ugyanezen „probléma baktérium” fajok antibiotikum rezisztenciájára. Ilyen adatok felvétele, megismerése hasznos lehet, hiszen a kórházakban a takarítások, fertőtlenítések során rendszeresen gyérítik ezeknek a mikroorganizmusoknak a számát, **de semmilyen információval nem rendelkezünk arról, hogy mennyiben jelenthetnek a kórházakba bekerülő környezeti törzsek utánpótlást (rezervoárt) az antibiotikum rezisztencia vonatkozásában.** A kérdés leginkább a *Pseudomonas aeruginosa*-ra vonatkozatható, mivel ez az a baktérium, amelyik szinte minden környezeti elembe előfordul, a környezeti tényezőknek rendkívül ellenálló, ugyanakkor a kórházakban az egyik kiemelkedően gyakori és súlyos fertőzéseket okozó fakultatív patogén mikroba **(109)**. Egyes szerzők a legveszélyesebb nozokomiális kórokozónak tartják **(115)**

A *Pseudomonas aeruginosa* közegészségügyi jelentőségét fokozza, hogy a klinikai vizsgálatok eredményei alapján **különösen hajlamos az antibiotikum multirezisztenciára, azaz törzsei 3, vagy több különböző csoportba tartozó antibiotikummal szemben is ellenállóak lehetnek.** Mivel környezeti mintákból izolált baktérium törzsek rezisztenciájával foglalkozó kutatások, az esetleges rezisztencia képeket és mechanizmusokat, a kórházi törzsekkel összevető eredmények a szakirodalomban nem szerepelnek, ezért kísérletes munkám célja e hiány pótlásának megkezdése volt 28 környezeti izolátum, valamint kettő klinikai törzs összehasonlító vizsgálata alapján.

Laboratóriumi kísérleteim során olyan környezeti mintákból dolgoztam, amelyekben a *Pseudomonas aeruginosa* baktériumok feldúsulására lehetett számítani. Így különböző szénhidrogén vegyületekkel szennyezett kárhelyekről és állati eredetű komposzttal kezelt talajmintákból izolált és identifikált *Ps. aeruginosa* törzseket vizsgáltam.

4.2. A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ÁLTALÁNOS JELLEMZÉSE

A Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (116) fenotípusos jegyek alapján történő csoportosítása szerint a *Pseudomonas aeruginosa* besorolása:

- I. divízió: *Gracilicutes* (Gram-negatív baktériumok)
- I. osztály: *Scotobacteria* (nem foto-szintetizáló baktériumok)
- Aerob Gram-negatív pálcák és kokkusok csoportja

A *Pseudomonas* nemzetség tagjai általában aerobok, poláris flagellumokkal mozognak, egyenes, vagy enyhén görbült alakúak.

Változatos anyagcsereútvonaluk és széles spektrumú katabolitikus potenciáljuk révén a *Pseudomonas* nemzetség tagjai szinte valamennyi elem anyagforgalmában részt vesznek, mind aerob, mind anaerob körülmények között (117).

Többségük, mint a *Ps. aeruginosa* kemoorganotrófok, sokféle szerves anyag lebontására képesek, emiatt jelentősek a mineralizációban.

A szakirodalomban először a francia Carle Gessard írta le a *Pseudomonas aeruginosa* kórokozó szerepét 1882-ben (118). Első elnevezése (*Bacillus pyocyaneus*) két fő tulajdonságára utal: pálcika alakú formájára, valamint az úgynevezett „kék gennykeltő” tulajdonságára, amelyet a törzsek több mint fele által termelt piocianin nevű pigment okoz. Később a taxonómia a *Pseudomonas aeruginosa* nevet adta a baktériumnak.

A *Ps. aeruginosa* ubikviter mikroorganizmus; megtalálható a földben, a vizekben, a növényekben, állatokban és az emberben is. A talajban egyedszáma általában nem éri el a fertőzési kockázat szintjét; a környezetből való kitenyészthetőségi gyakorisága alacsony (119).

Az USA-ban (Dél-Karolina) végzett vizsgálatok szerint a természetes állapotú, nem szennyezett talajok kb. 16%-ában fordul elő *Ps. aeruginosa* (120).

Szennyvizekből gyakran kimutatható, emellett megtalálható mélyfúrású kutak vizében, desztillálókban, székletben, növényekben és élelmiszerekben.

Élősejt-számára jellemző adatok: folyókban, patakokban 10^2 - 10^3 /ml, víztározókban 10^1 - 10^2 /ml, házi szennyvízben 10^5 /ml, székletben 10^3 - 10^5 /g (121).

Tápanyagforrásként képes hasznosítani a galaktózt, glükózt, mannózt, xilózt, glicerolt, mannitolt, etanolt. A nitrátokat nitritté és nitrogénné redukálja, a glükózt

pedig glükonsavra és 2-keto glükonsavra oxidálja **(122)**.

Szénforrását jelentheti a citrát, malonát, glükonátok, formiátok, benzoátok, acetátok.

4.2.1. MORFOLÓGIA

A *Ps. aeruginosa* kicsiny, karcsú, 0,5-0,6×1,5 µm nagyságú pálcika; egyesével, párosával, vagy rövid láncokká összekapcsolódva fordul elő. 1-3 polárisan elhelyezkedő monotrich flagellumával önálló mozgásra képes. A nemzetség többi tagjától eltérően nem obligát, hanem fakultatív aerob fajról van szó. Gram-negatív festődésű.

4.2.2. TENYÉSZTÉS

5-42 °C között jól szaporodik, optimális szaporodási hőmérséklete 37°C. Az összes szokványos táptalajon életképes, a közeget sárgászöldtől egészen fluoreszkáló kékig festi; az idősebb tenyészetek barnára színeződhetnek.

Agaron nagy, szabálytalan lapos, sima felszínű, lágy, kékesszürke telepeket képez sötétebb középpel, áttetsző szélekkel. A telepek nem pigmentáltak, de a baktériumokból a táptalajba bediffundáló színanyagok hatására a kolóniák környéke sárgászölden diffúzan elszíneződik, jellegzetesen trimetil-amin szagú.

4.2.3. ELLENÁLLÓKÉPESSÉG

Hővel dezinficiensekkel, gyógyszerekkel szemben meglehetősen ellenálló. Termofil tulajdonsága révén a melegvérű állatokban és az emberben is jól szaporodik. Gyakran a normális emberi testflórába is beépül, a kolonizáltsági arány 2-24% is lehet, amely a kórházi populációban sokkal nagyobb, mint a gyógyászati intézményeken kívül (továbbiakban: területen), sokszor meghaladja az 50%-ot is **(123)**.

4.2.4. ANTIGÉN-SZERKEZET

O- és H-antigénjei alapján 15 szerocsoportba sorolható; nozokomialis (kórházi) infekciókban az O:11, valamint kisebb mértékben az O:4 és O:6 szerocsoportú törzsek fordulnak elő; a többi szerocsoport fertőzést ritkán okoz **(124)**.

4.2.5. METABOLITOK

Különösen pigmentjei jellegzetesek: a kék piocianin (amely vízben és kloroformban egyaránt oldódik), a sárgászöld, csak vízben oldódó fluoreszcein és a pirorubin. Ugyancsak fontos metabolitjai a proteínázok, a hemolizin és az exotoxinok **(122)**.

4.2.6. A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* KÖZEGÉSZSÉGÜGYI, KÓRHÁZI JELENTŐSÉGE

A *Ps. aeruginosa* szaporodását illetően igénytelen, tápanyagigénye annyira minimális, hogy még a tiszta vízben is képes kolonizálódni. Ily módon az elpusztításához elegendő fertőtlenítőszer hiányában és megfelelően nedves környezetben könnyen elszaporodhat. A kórházi környezetben is a nedves helyek lehetnek kritikusak, mint például a párasítók, lélegeztető berendezések, szívók, csaptelepek, elhasználdott fertőtlenítő oldatok, fizioterápiás gyógymedencék stb. **(113)**.

Az Amerikai Egyesült Államok adatai szerint (CDC - Centers for Disease Control and Prevention) a negyedik leggyakrabban izolált nozokomialis (kórházi) baktérium. Szinte vezető helyet foglal el az intenzív osztályokon előforduló fertőzések között: első helyen áll a légúti infekciókban (17,5%) a negyedik leggyakoribb kórokozó a húgyúti infekciókban, a harmadik leggyakoribb baktérium a sebfertőzésekben (10,9%) és a hatodik helyen áll a szepszisekben **(125)**. Összességében az Amerikai Egyesült Államokban a kórházi eredetű (nozokomiális) fertőzések kb.10%-át okozzák, pl. műtét utáni sebfertőzések, húgyúti fertőzések, vérmérgezések, tüdőgyulladás formájában. A nozokomiális tüdőgyulladások (pneumónia) kezelésére évente 1,2 milliárd dollárt költenek **(126)**.

Az USA-ban, Kanadában és Latin-Amerikában 1997-ben elvégzett SENTRY tanulmány szerint a *Ps. aeruginosa* a harmadik leggyakoribb a vérből izolált kórokozók között **(127)**.

A *Pseudomonas aeruginosa*, mint fakultatív patogén mikroorganizmus égési sérülések, gennyes sebek, műtéti hegek társfertőzőjeként szövődményeket idézhet elő. Önállóan okozhat középfülgyulladást, szemfertőzéseket, de meningitist, légúti betegségeket, tüdőgyulladást is **(128)**. Hemodialízis során a kezelt betegen szepszist idézhet elő **(129, 130)**. Ugyanakkor igen gyakori, hogy emberi szervezetbe kerülése semmilyen tünettel sem jár **(121)**.

A *Ps. aeruginosa* gyakran kitenyészthető különböző kórházi eszközökről, felszerelési tárgyakra (pl. desztilláló készülékek, altató- és légzőkészülékek csövei, csatlakozói, edényzetek, mosdók, WC-k, katéterek, dréncsövek stb.), valamint nem kellőképpen sterilizált folyadékokból (pl. gyógyszerek, szemcseppek, kézfertőtlenítő oldatok, infúziós folyadékok). Egyes szerzők szerint az orvosi beavatkozásokból származó (iatrogén) fertőzések mintegy 15 %-át a *Ps. aeruginosa* okozza **(121)**. Más szerzők szerint a lélegeztetőkészülékek használata során kialakuló, a *Ps. aeruginosa* által okozott tüdőgyulladások esetében 40-60 %-os a halálzási arány **(110)**.

Magyarországon a nozokomiális tüdőgyulladások 80 %-át baktériumok okozzák, az esetek egyötödét pedig a *Ps. aeruginosa* **(111)**. Sajnos tény, hogy a nozokomiális tüdőgyulladásban megbetegedetteknek átlagosan egyharmada meghal. Ennek okai között szerepel, hogy a kórokozó infektív (fertőző) élősejt-száma meglehetősen alacsony, 10^2 küszöbértékű is lehet **(121)**. Másrészt a *Ps. aeruginosa* - elsősorban R-faktoros plazmid átvitelével – képes a különböző antibiotikumokkal, fertőtlenítő szerekkel szembeni rezisztenciát sejtől sejtbe átadni **(126)** és rendkívül ellenálló a számára kedvezőtlen egyéb környezeti hatásokkal szemben is **(111)**. **Az orvosi gyakorlatban nem ritka, hogy a leggyakrabban használt 30 antibiotikum 90 %-ára rezisztens (multirezisztens) a betegséget kiváltó törzs (131)**.

Egészséges egyéneknél ritkán okoz betegséget, többnyire valamilyen **hajlamosító tényező** kell, amely általában a szervezet ellenálló képességének csökkenése révén jön létre.

Ilyen hatás például a fiziológiás barrierek (bőr, nyálkahártya) sérülése, és/vagy megkerülése katéterek (intravénás, húgyúti, drainek stb.) révén, valamint a specifikus

immunvédelem csökkent működése (pl. AIDS), égési sérülések, műtétek, bizonyos gyógyszeres kezelések (114).

A kórházakban a fő rezervoár a lélegeztetett betegek légutai, az égett betegek bőrfelülete, valamint az antibiotikumokkal kezelték béltraktusa (113).

A fentiekben felsoroltak alapján látható, hogy **az immunhiányos állapot a *Pseudomonas aeruginosa* által okozott fertőzések egyik elősegítője lehet.**

Mivel a legyengült immunrendszerű betegek túlnyomórészt a kórházak intenzív osztályain koncentrálnak, ezért érthető, hogy a fertőzések itt nagyobb arányban fordulnak elő, mint más környezetben (114).

Különösen veszélyeztetettek a kora- és újszülöttek, a transzplantáción átesett betegek, az idős korúak, stb.

A *Ps. aeruginosa* extracelluláris fehérje toxinjai (exotoxinok) révén fejt ki humán patogén hatását. A legtöbb exotoxin, mint virulencia faktor, három fő csoportba osztható: citolitikus toxinok, A-B toxinok, szuperantigén toxinok. A *Ps. aeruginosa* infekcióban részt vevő toxin az **exotoxin-A** az A-B toxinok csoportjába tartozik. Ezeknek a toxinoknak a közös sajátossága, hogy két kovalens kötéssel kapcsolódó alegységből álló fehérjék. Általában a „B” alegység kapcsolódik hozzá a megtámadott sejt felületi receptoraihoz, lehetővé téve az „A” alegység számára a célsejt membránján való bejutást, majd a sejt elpusztítását. Figyelemre méltó, hogy A-B típusú toxinnal rendelkezik a *Bacillus anthracis* (lépfene) protektív antigénje (PA), a *Bordetella pertussis* (szamárköhögés) pertussis toxinja, a *Clostridium botulinum* (botulizmus) neurotoxinja, a *Clostridium tetani* (tetanusz) neurotoxinja, *Corynebacterium diphtheriae* (diftéria) diftéria toxinja, az enteropatogén *Escherichia coli* enterotoxinja, a *Salmonella* (szalmonellózis) enterotoxinja, a *Shigella dysenteriae* (vérhas) enterotoxinja, a *Vibrio cholerae* (kolera) enterotoxinja. A *Ps. aeruginosa* exotoxin-A-ja a sejtbe jutva inaktíválja a fehérjék polipeptid láncának felépítésében szerepet játszó „elongációs faktor 2” (EF-2) elnevezésű fehérjét, hasonlóan a diftéria toxin hatásmechanizmusához (132, 133, 134, 135, 136).

További hasonlóság fedezhető fel az anthrax toxin protektív antigénjének, a *pseudomonas* exotoxin-A és a diftéria toxin között abban is, hogy az emberi szervezetben való aktiválásukhoz egy furin típusú eukarióta proteolitikus enzim szükséges (137).

A *Ps. aeruginosa* által termelt, exotoxin-A-t a potenciális biológiai harcanyagok között

is számontartják **(138)**.

Egyes szerzők egyenesen a harmadik évezred egyik legnagyobb orvosi kihívásának tartják a multirezisztens *Ps. aeruginosa* törzsek világméretű szétterjedésének a megakadályozását **(139)**.

4.2.7. A PSEUDOMONAS AERUGINOSA ELŐFORDULÁSA A KÖRNYEZETBEN

A *Ps. aeruginosa* **az emberi környezetben közönségesen előforduló**, (ubikviter) baktérium. Megtalálható házi szennyvízben, mélyfúrású kutak vizében, székletben, növényeken, élelmiszerekben (mélyhűtött tejet, húst, halat, rákot stb. is ideértve). Elterjedését a környezeti hatásokkal és a fertőtlenítőszerrel szembeni fokozott ellenálló-képességének köszönheti. Sejtszámára jellemző adatok: folyókban, patakokban 10^2 - 10^3 /ml, víztározókban 10^1 - 10^2 /ml, házi szennyvízben 10^5 /ml, székletben 10^3 - 10^5 /g, **(121)**, biogazdák által használt növényi kivonatban 10^5 /ml **(140)**.

Az USA-ban (Dél-Karolina) végzett vizsgálatok szerint a begyűjtött természetes állapotú, nem szennyezett talajok kb. 16 %-ában lehetett a *Ps. aeruginosa* baktériumot kimutatni **(120)**.

Annak ellenére, hogy a *Ps. aeruginosa*-t számos környezeti forrásból izolálták, így vízből **(141, 119, 142)**, talajból **(143)**, növényekről pl. árpa gyökérről **(144)**, raktározott hagymáról **(145)** és benzinnel szennyezett talajból és talajvízből **(146, 147)**, a *Ps. aeruginosa* fő élőhelye(i) vitatott(ak). Bár a *Ps. aeruginosa*-t a környezetben közönségesen előforduló, ubikviter baktériumként tartják számon, a környezetből való kitenyészhetőségi gyakorisága alacsony **(141, 119)**.

A *Pseudomonas* nemzetség tagjai változatos anyagcsere útjaik, széles spektrumú katabolikus potenciáljuk révén szinte valamennyi elem anyagforgalmában, mind aerob, mind anaerob körülmények között részt vesznek **(148, 118, 121)**.

A *Ps. aeruginosa* **a környezetszennyező anyagok széles skáláját képes lebontani**, ill. átalakítani, pl. n-alkánokat **(149, 150)** összetett szénhidrogéntartalmú anyagokat pl. dízel olaj **(151)**, olajos iszap **(152)**, bitumen **(153)**, policiklusos aromás vegyületeket **(154,155,156)**, poliklórozott bifenileket **(157)**, klórozott alifás vegyületeket pl. vinil-kloridot **(158)**.

Szénhidrogén származékokkal szennyezett kárhelyeken tartós előfordulását

megkönnyíti, hogy képes nitrátlégzés segítségével **mikroaerob illetve anaerob** körülmények között is lebontásra, valamint felületaktív anyagok (rhamnolipidek) termelésével elősegíti a vízzel nehezen elegyedő szerves anyagok vizes fázisba jutását és így a sejtbe történő felvételét is.

Nagyon fontos kérdés, hogy a talajban, talajvízben élő mikroorganizmusok mennyire helyhez kötöttek. Az általános felfogás szerint a természetes rendszerekben a mikroorganizmusok 99%-a különböző felületeken megtapadva él **(159, 160)**.

Ehhez az alapvetéshez kapcsolódóan más szerzők saját vizsgálataik során arra megnyugtató következtetésre jutnak, hogy a talajvízben a patogén pszeudomonaszok még jelentősen felszaporodva, nagy egyedsűrűség esetén sem lépnek ki működési rendszerükből, hanem a közetszemcsék felületén telepbevonatot képeznek **(161)**.

Más szerzők viszont olyan vizsgálatokról számolnak be, amikor a *Ps. aeruginosa* ATCC 9027 törzsének talajszemcsékhez való kötődését vizsgálták ³H-mal jelzett baktérium szuszpenzióval és különböző koncentrációjú, a *Ps. aeruginosa* által termelt biodetergens, rhamnolipid jelenlétében, talajoszlop kísérletekben, azt tapasztalták, hogy a rhamnolipid megszünteti a sejtek felületi töltését és megakadályozza, ill. oldja a sejtek adszorpcióját a talajszemcsékhez. Hasonló eredményre jutottak abban a kísérletben, amikor *Ps. pseudoalcaligenes* talaj mátrixon való átjutását, abban való terjedését vizsgálták egy anionos detergens, a Na-dodecil-benzo-szulfát hatására **(162)**. Ezek a vizsgálatok azt bizonyítják, hogy bizonyos mikroorganizmusok – köztük a *Ps. aeruginosa* – esetében létezik egy olyan hatásos mechanizmus, nevezetesen az általuk termelt felületaktív anyagok (biodetergensek) környezetükbe való kiválasztása, amelynek révén meg tudják szüntetni a talajszemcséhez való kötődésüket, így **ki tudnak lépni** egyrészt a **talajvíz áramlásával**, másrészt **aktív mozgással az eredeti működési helyükről**. Ráadásul a baktérium sejtek a felületaktív anyagok kiválasztását akkor intenzifikálják, amikor a poláros oldószerben apoláros vegyületek jelennek meg szubsztrátként, pl. szénhidrogének, mivel ezek hatékony hasznosítására csak emulzifikálódásuk után kerülhet sor **(163, 164, 165, 166, 167, 168)**.

A *Ps. aeruginosa* környezetben való túlélését segíti **biofilm képző képessége**. A biofilm a baktériumsejtek térben kiterjedt és exopoliszaharid réteggel védett aggregátumait, bevonatait jelenti, amelyek a legkülönbözőbb környezetben pl. ipari csővezetékek, tartályok, katéterek, implantátumok felületén jöhetnek létre. A kialakult

biofilm **védi a sejteket a kedvezőtlen környezeti változásokkal** pl. kiszáradás, tápanyaghiány, kémiai ágensek, így a hidrogén-peroxid (H₂O₂), az antibiotikumok hatásával **(169)** vagy az UV-sugárzással **szemben (170)**, ugyanakkor kedvező körülmények között a sejtek bármikor kiszaporodhatnak a biofilmmel érintkező folyadékba (pl. talajoldat, ivóvíz, fertőtlenítő oldat, beteg, élelmiszer stb.).

4.2.8. A TERMÉSZETES ÉS A KLINIKAI KÖRNYEZETBŐL SZÁRMAZÓ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* TÖRZSEK HASONLÓSÁGA

Jelenleg még nem teljesen tisztázott, hogy a természetes és a klinikai környezetből származó *Ps. aeruginosa* izolátumok különböznek-e egymástól **(142)**. Az egyik vizsgálatban a genetikai rokonság, kapcsolat megállapítása céljából 573 *Ps. aeruginosa* törzset hasonlítottak össze, ezeknek kb. 15 %-a származott természetes és 85 %-a klinikai környezetből. A genom vizsgálatok eredményeként szoros genetikai kapcsolatot találtak, sok esetben egymástól térben és időben távoli természetes, ill. klinikai környezetből származó *Ps. aeruginosa* izolátumok között **(171)**.

Más szerzők étkezési gomba előállító üzem termeszítő közegéből, a gombák felületéről, csomagoló anyagáról, a felhasznált szalmáról, vízből 47 izolátum, 13 talajból származó izolátum és 12 klinikai környezetből származó *Ps. aeruginosa* törzs flagellin génjének nagyfokú hasonlóságát állapították meg, aminek élelmiszerhigiénés következményeire is rámutattak. A kísérletek eredményeit ugyanakkor komoly figyelmeztetésnek tartják mindazok számára, akik a természetes környezetben élő *Ps. aeruginosa*-t bioremediációs ágensként vagy növényi növekedés-serkentésre kívánnák felhasználni **(172)**.

Más szerzők, figyelembe véve az exotoxin-A (ETA) strukturális gén 396-bp régiójának általános amplifikálhatóságát, olyan univerzális módszert ajánlanak, amely a természetes és a klinikai környezetből származó mintákban, a *Ps. aeruginosa* sejtszámot már 5-10 sejt/10 ml alsó határral képes jelezni **(132)**.

Az áttekintett szakirodalom alapján feltételezhető, hogy a *Ps. aeruginosa* egyaránt mikrobiológiai veszélyforrásként szerepelhet, mind a környezetben, mind a kórházi körülmények között.

4.3. AZ ANTIBIOTIKUMOK CSOPORTOSÍTÁSA, JELLEMZÉSE

Antibiotikumoknak eredetileg az olyan antimikrobiális hatóanyagokat nevezték, amelyek valamely biológiai objektum (gomba, baktérium stb.) termékei, míg a vegyi úton előállítottakat kemoterapeutikumnak hívták **(173)**. Napjainkban ez az elkülönítés a szintetikus és szemisztetikus előállítási módok miatt már nem tekinthető helytállónak, az antibiotikum, kemoterapeutikum, antimikrobás szer kifejezések szinonimaként használhatóak.

Az antibiotikumok ismerete egészen *Pasteur*-ig nyúlik vissza, ám az első terápiásan is alkalmazott antibiotikum az 1928-ban felfedezett penicillin volt. A *Penicillium notatum* penészgomba antibiotikum-termelését ugyan *Fleming* észlelte először, ám ezt követően majd egy évtizednek kellett eltelnie, hogy a *Florey* vezette munkacsoport sikeresen előállítsa a penicillin rendkívül labilis, kristályos hatóanyagát, gyógyszerként pedig csak a második világháborútól kezdve alkalmazták. A negyvenes évektől egymást követik az új antibiotikumok: streptomycin (1944), chloramfenikol (1947), tetraciklinek (1948-50), gentamicin (1963) –hogyan csak a legfontosabbakat említsük **(173)**.

Az antibakteriális terápia alapelve a **szelektív toxicitás**, vagyis a fertőzést kiváltó mikroorganizmus károsítása, elpusztítása a gazdaszervezetre kifejtett negatív hatás nélkül **(174)**. Ez oly módon lehetséges, hogy az antibiotikumok hatásukat a mikroorganizmus olyan alkotórészére fejtik ki, amely az emberi szervezetben nincs (pl. merev sejtfal), vagy olyan életfolyamatot gátolnak, amely az emlősszervezetben másként megy végbe (pl. nukleinsav-szintézis).

A megfelelő antibakteriális szer kiválasztásánál számos tényezőt kell figyelembe venni a beteggel, a kórokozóval, a kórképpel és a gyógyszerrel kapcsolatosan **(175)**. Ezek közül a beteget és kórképet érintő szempontok vizsgálata elsősorban a kezelőorvos feladata, ezért a továbbiakban ezekkel nem foglalkozunk.

Az antimikrobiális szereket a hatás erőssége alapján két nagy csoportba sorolhatjuk:

- **baktericid, fungicid** készítmények: a kórokozókat elpusztítják

- **bakteriosztatikus, viriosztatikus** szerek: a kórokozók szaporodását gátolják

4.3.1. AZ ANTIBIOTIKUMOK CSOPORTOSÍTÁSA HATÁSMECHANIZMUSUK ALAPJÁN (174)

4.3.1.1. Sejtfalszintézis-gátlók

Ezek az antibiotikumok a baktérium sejtfalának belső oldalán elhelyezkedő, annak felépítésében résztvevő enzimekhez kötődnek, azok működését gátolják, így megakadályozzák a bakteriális sejtfal szintézisét. Mivel ebbe a csoportba tartoznak a penicillinek is, ezért az említett enzimeket penicillinkötő fehérjéknek is nevezik (PBP= penicillin-binding protein). Ebbe a csoportban tartozó antibiotikumok:

- Béta-laktámok: Penicillinek, Cefalosporinok –a peptidoglikán-szintézist gátolják
- Glikopeptidek: egyéb béta-laktámok, Carbapenemek
- Vancomycin, Teicoplanin –a peptidoglikán-lánc keresztkötései kialakulását akadályozzák

4.3.1.2. Fehérjeszintézis-gátlók

A riboszómákban a fehérjeszintézis kulcsenzimeikhez kötődnek

- Aminoglikozidok: a riboszóma 30S alegységén gátolják a fehérjeszintézist, ami a sejt pusztulását okozza
- Tetraciklinek, Chloramfenikol: bakteriosztatikus szerek, melyek reverzibilis gátlást okoznak a riboszóma 30S, vagy 50S alegységén
- Makrolidok
- Linkozamidok

4.3.1.3. Metabolizmus gátlók

A baktériumok anyagcseréjét, ezen belül is a folsav-szintézist gátló antibiotikumok

- Szulfonamidok –a dihidrofolsav-szintézist gátolja
- Trimethoprim – a dihidrofolsav-reduktáz működését akadályozza

4.3.1.4. Nukleinsav-(szintézis/aktivitás) gátlók

- Kinolonok: a DNS szerkezet kialakításában fontos szerepet játszó topoizomeráz enzimekhez kötődve gátolják azok működését
- Rifampin
- Nitrofurantoin
- Metronidazol: a DNS-t citotoxikus metabolitokkal károsítja

4.3.1.5. Nukleinsav analógok

Vírusellenes szerek, a vírusreplikációt gátolják (Zidovudin, Acyclovir, Gancyclovir)

A vizsgálatok során felhasznált antibiotikum hatóanyagokat, illetve készítményeket osztályozhatjuk az ún. ATC rendszer szerint is, ami a gyógyszerek anatómiai, terápiás illetve kémiai hatás szerinti besorolását jelenti.

4.4. AZ ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIA KIALAKULÁSA

Az az észlelés, hogy a baktériumok rezisztensekké tudnak válni az antibiotikumokkal szemben, gyakorlatilag egyidős az antibiotikumokkal. Már *Fleming* maga is észlelt penicillinre rezisztens *Staphylococcus aureus* törzseket.

A versenyfutás a gyógyszerfejlesztés és a baktériumok között azóta is folyamatosan tart és feltehetően még sokáig folytatódik, miközben hol az antibiotikumok, hol a baktériumok jutnak előnyhöz **(176)**.

A **bakteriális rezisztencia** valójában nem más, mint a mikroorganizmusok populációiban bekövetkező olyan változás, amelyet a módosuló környezeti viszonyokhoz való "alkalmazkodás" kényszere indukál. Az antibiotikumok alkalmazása valójában csak szelektál: elpusztítva a gyengét, **teret kínál a baktérium populációban eleve jelenlevő rezisztens egyedek szaporodásához**. Az antibiotikum-rezisztencia így az antimikrobiális szerek egyik mellékhatásának tekinthető.

A baktériumok antibiotikumok elleni rezisztenciája tehát elkerülhetetlen következménye az antibiotikumok használatának. A rezisztencia kialakulása és az egyes antibiotikumok alkalmazása közti kapcsolat igen bonyolult, baktérium-fajonként és antibiotikumonként változik; az összefüggés többnyire komplex.

Az utóbbi évtizedek felismerése, hogy az antibiotikum multirezisztencia **globális és földrajzilag nem izolálható jelenség**, amely alig kezelhető orvosi problémát és emellett egyre növekvő gazdasági terhet is jelent **(176)**.

Az eddigi tapasztalatok szerint csak új antibiotikumok bevezetésével a rezisztencia problémát nem lehet megoldani, ezért a rezisztencia emelkedésének visszafogására szükséges egyfajta „antibiotikum politika” kidolgozása, melynek legfontosabb eleme a megtervezett antibiotikum alkalmazás **(177)**. Ez magában foglalja az ésszerű és optimális hatóanyag-, dózis-, szérumkoncentráció illetve kezelési időtartam megválasztását, valamint a bakteriális antibiotikum-érzékenység változásának folyamatos megfigyelését, ellenőrzését.

Bármelyik is hiányzik a fentiekben felsorolt tényezők közül, az infekciós betegségek ellátásának hatékonysága csökken, költsége pedig (rohamosan) nő.

A baktériumok többféle és egyre újabb mechanizmusokkal védik ki az antibiotikumok hatását. A rezisztenssé válásnak azonban biológiai ára van: a rezisztens törzsek gyakran kevésbé életképesek **(178)** néha kevésbé virulensek **(179)**.

Azokat a baktériumokat, amelyek 3 vagy több különböző csoportba tartozó antibiotikumra is rezisztensek, **többszörösen rezisztens (multirezisztens, hiperrezisztens)** törzseknek tekintjük. Ezek a törzsek, rendelkezhetnek olyan rezisztencia-mechanizmussal, mint például az efflux-mechanizmus, vagy a sejtfal szerkezetének megváltozása, amely több antibiotikum-csoportot is érint. Ilyen multirezisztens baktérium a *Pseudomonas aeruginosa* is. Multirezisztens törzsek azonban nemcsak a *Pseudomonas* genuson belül, hanem az *Acinetobacter* fajok közt, valamint a *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* csoportban is előfordulnak **(177)**.

A baktériumok eddig megismert rezisztencia-mechanizmusai a következők: **(174)**

- Természetes rezisztencia
- Szerzett rezisztencia

a) Inaktiváló enzimek

b) Célstruktúra megváltoztatása

c) Permeabilitás megváltoztatása

d) Aktív efflux

Természetes rezisztenciáról beszélünk akkor, ha egy baktérium eleve nem érzékeny egy antibiotikumra (pl. a Gram-negatív baktériumok a vancomycinre).

Szerzett rezisztencia esetén a baktériumok riboszómájukban, valamint anyagcsere-folyamataikat irányító és végrehajtó fehérjéikben, mutációk során bekövetkező változások révén, vagy más baktériumban már működő rezisztencia mechanizmust kódoló gén megszerzése következtében válnak rezisztenssé az antibiotikumokkal szemben. Feltételezik, hogy a rezisztenciát kódoló *erm* gén is így terjedt el, és „új gazdájához” alkalmazkodva különböző mutációkon ment át **(180)**.

Szerzett rezisztencia esetén többféle mikrobiális védekezési mechanizmusról beszélhetünk:

- a) Egy baktériumpopuláció képessé válik olyan enzim termelésére, amely egy vagy több antibiotikum szerkezetét megváltoztatja, így hatástalanná teszi, inaktíválja (pl. béta-laktamázok). Az **enzimtermelésen alapuló rezisztencia** lehet konstitutív, azaz permanensen termelődő enzimeknek köszönhető, és indukálható, amikor az enzim valamely szubsztrátja szabadítja fel az inaktíváló enzim termelését a gátlás alól **(177)**.
- b) Az antibiotikumok kötődésére alkalmas hely, a **célstruktúra megváltozásával** a gyógyszer affinitása, kötődésének erőssége jelentősen csökken, hatása gyengül, vagy akár teljesen el is veszhet. Ilyen szerkezeti változást okozhat egyetlen aminosav kicserélődése a célstruktúrában. Antibiotikumok alkalmazásának hatására az ilyen típusú rezisztenciát mutató baktériumok szelektálódhatnak (szelektációs nyomás)
- c) A **permeabilitás megváltoztatása** azt jelenti, hogy baktériumok az antibiotikumok támadáspontjában megváltoztatják sejtfa-szerkezetüket úgy, hogy eredeti feladatukat képesek ellátni, de az antibiotikumok nem tudnak kapcsolódni hozzájuk, hatóanyaguk nem képes a sejtbe jutni
- d) Az **efflux mechanizmus** révén a baktériumsejt kipumpálja az antibakteriális szert, így a sejten belül nem jön létre a hatáshoz szükséges antibiotikum-koncentráció

A rezisztencia típusok sok egyéb szempont alapján is osztályozhatóak, például a

bontóenzimek szubsztrát-specifitása szerint, vagy, hogy hol van tárolva a baktériumsejtben a rezisztenciára vonatkozó információ.

4.4.1. A *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ANTIBIOTIKUM-REZISZTENCIÁJÁNAK JELLEMZŐI

A *Pseudomonas aeruginosa* számos antibiotikummal szemben **természetes rezisztenciát** mutat, így a kezelés során felhasználható antibiotikumok köre eleve korlátozott. Több *Enterobacteriaceae* fajhoz hasonlóan indukálható AmpC béta-laktamáz termel és eredendően rezisztens azokra a béta-laktámokra, amelyek indukálják ennek az enzimnek a termelését **(113)**.

A természetes rezisztencia mellett jelentős esély van a szerzett géneken kódolt, ún. **átvihető rezisztencia** kialakulására is, elsősorban sejtől sejtbe való R-faktoros plazmid átvitelével **(126)**, mely a *Ps. aeruginosa* esetében a béta-laktámok és az aminoglikozidok hatástalanságát eredményezheti.

Jellemző a **szerzett béta-laktamázok** sokfélesége; leggyakoribbak a PSE-1 és a PSE-2 elnevezésű enzimek, melyek segítségével rezisztencia alakul ki a piperacillin és a cefoperazon ellen, ugyanakkor megmarad a ceftazidim és a carbapenemek iránti érzékenység. Az újabban megjelent kiterjedt spektrumú béta-laktamázok, mint a PER-1 jelzésű enzim, már képesek cefepim és aztreonam elleni rezisztenciát is indukálni.

Szintén szerzett rezisztencia az **aminoglikozid modifikáló enzimek** termelése, melynek segítségével a *Ps. aeruginosa* rezisztenssé válik az aminoglikozid hatóanyagokkal szemben **(113)**.

Más mechanizmusú antibiotikumok hatástalanságát sokáig a sejtek impermeabilitásának tulajdonították, annak ellenére, hogy erre vonatkozó konkrét bizonyíték nem volt. E feltevés ellen szólt az a tény is, hogy a *Ps. aeruginosa* olyan porint (OprF) termel, ami a külső membránon elhelyezkedő, nagyméretű pórusok kialakulásáért felelős.

Az **impermeabilitás** szerepét végül bebizonyították **(181)** de a kutatások során fény derült arra, hogy a *Ps. aeruginosa* sokoldalú rezisztenciájának kialakulásában egy másik folyamatnak, az **aktív efflux** mechanizmusnak jóval nagyobb szerepe van

(182).

Ez a rendszer minden mikroorganizmusban megtalálható; segítségével a baktérium képes eltávolítani a különböző káros anyagokat (antibiotikumokat) a sejtől, így ez a mechanizmus felelős a természetes és szerzett rezisztenciák jelentős részéért.

A klinikailag jelentős efflux-rendszerek három részből állnak: maga a pumpa a citoplazma membránban helyezkedik el és egy nagyméretű lipoprotein molekula (Mex) tartja összeköttetésben a külső membránon található kimeneti portállal (Opr).

Az efflux pumpa túlműködése lassítja az antibiotikum bejutását a baktériumsejtbe, így nehezebben érhető el hatékony szérumszint és hosszabb idő áll rendelkezésre egy újabb rezisztencia mechanizmus kialakulására **(113)**.

A **mutációs rezisztencia** szerepe is igazolt a *Ps. aeruginosa* esetében; valamennyi Pseudomonas-ellenes antibiotikummal szemben bekövetkezhet, így szerepet játszik például a III. és IV. generációs cefalosporinok, a carbapenemek, aminoglikozidok, fluorokinolonok hatástalanságának kialakulásában **(113)**. A mutációs rezisztenciát bizonyító számos eredmény közül csupán egyet említenék: a *Ps. aeruginosa* esetében carbapenem rezisztenciát eredményez az az impermeabilitást befolyásoló mutáció, melynek hatására a sejtek elveszítik azt a szűk porincsatornát (orpD), amely a béta-laktámok közül kizárólag a carbapenem számára volt átjárható **(182)**.

A **4.1. számú táblázatban** az Országos Traumatológiai Intézetben mért in vitro rezisztencia vizsgálat eredményeit mutatjuk be **(114)**.

4.1. számú táblázat Az Országos Traumatológiai Intézet Klinikai anyagából izolált *Pseudomonas aeruginosa* törzsek in vitro érzékenysége korongdiffúziós módszerrel az 1995, január 1.- november 20. periódusban (114)

Antibiotikum	Antibiotikumra vizsgált törzsek		
	száma	érzékenység	mérsékelt érzékenység
Carbenicillin	401	154 (28,4%)	49 (12,2%)
Mezlocillin	406	31 (7,6%)	142 (34,9%)
Azlocillin	401	204 (50,9%)	47 (11,7%)
Piperacillin	374	251 (67,1%)	81 (21,7%)
Imipenem	395	246 (62,2%)	104 (26,3%)
Gentamicin	408	302 (74,1%)	60 (14,7%)
Tobramycin	404	188 (46,5%)	27 (6,7%)
Amikacin	399	270 (67,7%)	92 (23,1%)
Netilmicin	404	201 (49,7%)	7 (1,7%)
Polimyxin*	199	190 (95,5%)	0
Ciprofloxacin	404	149 (36,9%)	38 (9,4%)
Ceftazidim	404	254 (62,9%)	51 (12,6%)
Cefoperazon	398	240 (60,3%)	74 (18,6%)

A **4.2. számú táblázatban** nemzetközi összehasonlításban mutatok be antibiotikum rezisztencia mérési eredményeket **(113)**.

4.2. számú táblázat A *Pseudomonas aeruginosa* antibiotikum érzékenysége a hazai multicentrikus vizsgálat és a MYSTIC tanulmány szerint (2000-2001)

Antibiotikum	Magyarország (N=460)	Európa (N=782)	Amerika (N=276)
Meropenem	83	78,9	77,9
Imipenem	82	68,5	76,4
Ceftazidim	80,2	69,5	79,3
Piperacillin / tazobactam	86,3	82,1	85,9
Ciprofloxacin	75,9	59,2	74,6
Gentamicin	65,1	53,5	76,8
Amikacin	88,2	nincs adat	nincs adat

Az egyes rezisztencia mechanizmusok kombinálódásának, valamint a mutációk egymás utáni bekövetkezésének együttes hatása eredményezheti a **multirezisztens *Ps. aeruginosa*** törzsek kialakulását. Az orvosi gyakorlatban nem ritka, hogy a leggyakrabban használt 30 antibiotikum 90 %-ára rezisztens (multirezisztens) a betegséget kiváltó *Ps. aeruginosa* törzs **(131)**. Ezek a riasztó adatok is bizonyítják, hogy miért szükséges a *Pseudomonas aeruginosa*-t az ún. „problémabaktériumok” kategóriájába sorolni **(177)**.

4.4.2. AZ ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIA ÉRTÉKELÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI

A baktériumok antibiotikum érzékenységét a Nemzetközi Klinikai Laboratóriumi Standardok Bizottsága (**NCCLS** - National Committee for Clinical Laboratory Standards) ajánlásai alapján elvégzett korongdiffúziós teszttel határoztam meg, mely három kategóriát különböztet meg: érzékeny (s=susceptible), közepesen érzékeny

(i=intermediate susceptible) és mérsékelten érzékeny vagy rezisztens sejteket (r=resistent).

A rezisztencia meghatározására azonban más standardok előírásait is lehet alkalmazni, például a **DIN** (Német Ipari Standard-ek), vagy **ICS** (Nemzetközi Standardizációs Bizottság) előírásait.

Németországban pl. a mikrobiológiai vizsgálatok során végzett teszteljárásokra és az érzékenység/rezisztencia határértékeinek megállapítására a DIN 58940 irányelvei vonatkoznak. A korongdiffúziós módszerek értékelése a nemzeti szabványok szerint igen különböző lehet, ami megnehezítheti az egyes adatok összehasonlíthatóságát, lásd **4.3.számú táblázatot (183)**.

4.3. számú táblázat A korongdiffúziós módszer által mutatott gátlási zónák értékelésének különbözősége (183)

Korongdiffúziós módszerek értékelésének összehasonlítása	Gátlási zóna átmérője (mm)									
	BSAC Nagy-Britannia		DIN Németország		SFM Franciaország		SRGA Svédország		NCCLS USA	
Antibiotikum	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Gentamicin	19	20	14	21	14	16	17	21	12	15
Chloramphenicol	20	21	20	21	19	23	17	21	12	18
Imipenem	22	23	19	23	17	22	15	20	13	16
Ceftazidime	27	28	10	16	15	22	23	27	14	18

R: rezisztens, S: érzékeny

Itt említem meg az **antibiotikum-rezisztencia profil** fogalmát, mely azon vizsgált szerek felsorolása, amelyekre az adott törzs rezisztens. Ez az eredmény azonban csupán egy adott pillanatban jellemző a vizsgált törzsre. Az érzékenységi kategóriák közlése kiegészítve a gátlási zónaátmérők megadásával több információt nyújt **(184)**. Azonos rezisztencia-profilú törzsek között különbség mutatkozhat a rezisztencia fokában, azaz a MIC értékekben is **(185)**.

Az antibiotikum hatását egy baktériummal szemben az úgynevezett **minimális gátló koncentráció (MIC)** meghatározásával is jellemezhetjük. A MIC az a standard körülmények között, in vitro meghatározott minimális antibiotikum koncentráció,

amivel a vizsgált baktérium törzs meghatározott mennyiségének szaporodását gátolni lehet. A hatékony antibiotikum terápia alapfeltétele, hogy a terápia során, az infekció helyén az adott antibiotikum koncentrációja meghaladja a baktérium MIC értékét.

Mivel a fenti módszerek mindegyikét más-más faktorok alapján alakították ki, érthető, hogy ugyanazon törzsre elvégzett vizsgálatok során a használt módszertől függően országokként és laboratóriumokként más-más eredményeket kaphatnak. A nemzetközi egyetértés a mai napig nem született meg a standardok egyeztetését illetően **(186)**. Az optimális az lenne, ha minden esetben MIC meghatározás történhetne és a szükséges koncentrációk ismeretében **terápiás index** számításával választanák ki a megfelelő antibiotikumot **(177)**.

4.5. A PSEUDOMONAS AERUGINOSA BAKTÉRIUM, MINT A BIOLÓGIAI ÁGENS FEJLESZTÉS EGYIK LEHETSÉGES FORRÁSA

A szakirodalmi adatok analízise és szintézise alapján **összefoglalóan megállapítható, hogy az ubikviter elterjedésű, fakultatív patogén *Pseudomonas aeruginosa* baktérium:**

- fertőtlenítő szerekkel szembeni nagyfokú ellenállóképessége,
- tápanyagok iránti igénytelensége, a kedvezőtlen, szélsőséges környezeti tényezőkhez való kiváló alkalmazkodó képessége
- az antibiotikumokkal szemben mutatott multirezisztenciája, ezen belül is az ún. átadható antibiotikum rezisztenciára való kiemelkedő hajlama,
- exotoxin-A termelő és biofilm-képző képessége,
- környezetből való egyszerű izolálhatósága
- viszonylag veszélytelen laboratóriumi tenyésztetősége

miatt **a modern biológiai ágens fejlesztés számos igényét kielégítő mikroorganizmusává válhat.**

4.6. SAJÁT KÍSÉRLETES MUNKÁMBAN FELHASZNÁLT ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Az antibiotikum-rezisztencia vizsgálatokat 28 féle környezeti mintából izolált (P3-P30 jelzésű), valamint kettő klinikai környezetből származó (P1 és P2 jelzésű), faj szinten identifikált *Pseudomonas aeruginosa* törzssel végeztem el. A környezeti minták begyűjtésétől a tiszta *Ps. aeruginosa* tenyészetek antibiotikum-rezisztenciájának meghatározásáig több lépésben jutottam el, amelyek a következők:

Mintavételezés

A minta elősejt-számának meghatározása (lemezöntéses és/vagy MPN módszer)

Ps. aeruginosa szelektív felszaporítása aszparaginos dúsítással

Cetrimid-agar táptalajra történő kioltás

A *Pseudomonas aeruginosa* azonosítása fenotípusos jellemzők alapján

A *Pseudomonas aeruginosa* azonosítása genetikai módszerrel

A tiszta tenyészetek rezisztenciájának vizsgálata korongdiffúziós módszerrel

Összehasonlítás az NCCLS által alkalmazott standard baktériumtörzssel

4.6.1. MINTAVÉTEL

A különböző szennyezett közegek mintázásához az alábbi szabványokat vettem figyelembe:

Talaj:

MSZ 21470-1: 1998. Környezetvédelmi talajvizsgálatok. Mintavétel.

Felszín alatti víz:

MSZ 21464: 1998. Mintavétel felszín alatti vizekből.

Szennyvíz:

MSZ ISO 5667-10: 1995. Vízműködés. Mintavétel. 10. rész: A szennyvízből végzett mintavétel előírásai.

Szennyvíziszap:

MSZ 318-2: 1985. Szennyvíziszap vizsgálata. Mintavétel.

A talaj és a szennyvíziszap esetében a talajfúróval, illetve iszapmintavevővel a

kiemelt talajhenger, ill. iszaptest közepéből steril késsel/kanállal metszettük ki a mintát, a talajvízből és a szennyvízből pedig sterilizett acél bailerrel vettük merített mintát. A mintákat aszeptikus körülmények között steril, vattadugóval zárható Erlenmeyer-lombikokba gyűjtöttük.

Az általam vizsgált terepi minták (P3-P30) származási helyét, a mintázott közeg tulajdonságait a **4.4.számú táblázatban** mutatom be.

4.4. számú táblázat Az antibiotikum-rezisztencia vizsgálatok során felhasznált 28 környezeti minta adatai

MINTA JELZÉSE		MINTAVÉTEL IDŐPONTJA	MINTA SZÁRMAZÁSA	TERÜLETEN BELÜLI ELHELYEZKEDÉSE ÉS/VAGY SZENNYEZŐANYAG TÍPUSA	TPH [mg/kg] (ha ismert)	Élősejt-szám (CFU) (ha ismert)	Olajbontási képesség (%) (ha ismert)
P3	ORB-1	2002. 10. 24.	Őrbottyán, ATEV állati eredetű komposzttal kezelt kísérleti parcellákból	4. 8. 5/III. sz. kísérleti parcella	n. d.	n. d.	n. d.
P4	ORB-2	2002. 10. 24.	Őrbottyán, ATEV állati eredetű komposzttal kezelt kísérleti parcellákból	4. 9. 3/II. sz. kísérleti parcella	n. d.	n. d.	n. d.
P5	ORB-3	2002. 10. 26.	Őrbottyán, ATEV állati eredetű komposzttal kezelt kísérleti parcellákból	4. 9. 5/I. sz. kísérleti parcella	n. d.	n. d.	n. d.
P6	ORB-4	2002. 10. 27.	Őrbottyán, ATEV állati eredetű komposzttal kezelt kísérleti parcellákból	4. 9. 5/III. sz. kísérleti parcella	n. d.	n. d.	n. d.
P7	ORB-5	2002. 10. 27.	Őrbottyán, ATEV állati eredetű komposzttal kezelt kísérleti parcellákból	4. 11. 5/III. sz. kísérleti parcella	n. d.	n. d.	n. d.
P8	ORB-6	2002. 10. 27.	Őrbottyán, ATEV állati eredetű komposzttal kezelt kísérleti parcellákból	4. 11. 3/IV. sz. kísérleti parcella	n. d.	n. d.	n. d.
P9	DAF-1	2003. 07. 05.	Diósd	Sztrippelő vízmintából	n. d.	n. d.	n. d.
P10	DAF-3	2003. 07. 05.	Diósd	Sztrippelő vízmintából	n. d.	n. d.	n. d.
P11	DAF-4	2003. 07. 05.	Diósd	Sztrippelő vízmintából	n. d.	n. d.	n. d.
P12	CSA 203/2 10 ⁴	2002. 10. 08.	Szigetszentmiklós, Csepel Autógyár	Fűtőolajjal szennyezett talaj	n. d.	3,85· 10 ⁵	n. d.
P13	NLT 10 ²	2003. 07. 11.	Budapest, Népliget, ELMŰ	TRAFO OLAJJAL SZENNYEZETT TALAJ	n. d.	n. d.	n. d.
P14	T5 100	2003. 07. 15.	Tököl	Kerozinnal és fűtőolajjal szennyezett talaj	n. d.	n. d.	n. d.
P15	T15 10 ³	2003. 07. 15.	Tököl	Kerozinnal szennyezett talaj	n. d.	n. d.	66%
P16	T40 10 ²	2003. 07. 17.	Tököl	Fűtőolajjal szennyezett talaj	n. d.	n. d.	83%

P17	CT 128 10 ⁰	2003. 07. 24.	Tököl	Remediálás alatt álló talaj	n. d.	n. d.	65%
P18	T66 10 ²	2003. 07. 23.	Tököl	Remediálás alatt álló talaj	n. d.	n. d.	38%
P19	T105 10 ⁰	2003. 07. 23.	Tököl	Kerozin	n. d.	n. d.	11%
P20	HDNY 1/0,5 10 ⁰	2003. 07. 29.	Hajdúdorog	Dízel olaj	n. d.	n. d.	2%
P21	TKLFA/1,5 m	2003. 10. 22.	Túrkeve	Munkagödör fala (lefejtő felől), dízel olaj, benzin	6290	2,9· 10 ⁶	n. d.
P22	TK-LFA	2003. 09. 26.	Túrkeve	Lefejtő alja, dízel olaj, fűtőolaj, benzin	11300	1,85· 10 ⁶	n. d.
P23	NYFU-3	2003. 09. 12.	Galgaguta	Munkagödör fala, fűtőolaj, benzin	1820	2,05· 10 ⁶	n. d.
P24	NYFU-4	2003. 09. 12.	Galgaguta	Munkagödör fala, dízel olaj	6190	1,43· 10 ⁶	n. d.
P25	"SANYI"	2003. 09. 25.	Hosszúpályi	Lefejtő alja, dízel olaj	10800	6,8· 10 ⁶	n. d.
P26	HD-LFA	2003. 08. 05.	Hajdúdorog	Lefejtő alja, dízel olaj, fűtőolaj, benzin	5740	2,65· 10 ⁷	n. d.
P27	BTKF-1	2003. 11. 05.	Bátonyterenye	Kútfejek mellett, dízel olaj, fűtőolaj, benzin	938	n. d.	n. d.
P28	PL4A/1m	2003. 11. 21.	Püspökladány, benzinkútbontás	Munkagödör fala, 1m, dízel olaj	6630	n. d.	n. d.
P29	PL2A5A 10 ²	2003. 11. 21.	Püspökladány, benzinkútbontás	Munkagödör fala, dízel olaj	2310	n. d.	n. d.
P30	LB/4	2003. 10. 28.	Lovasberény	Dízel olaj szennyezett iszapos homok, 2 m	n. d.	2,14· 10 ²	51%

TPH (Total Petroleum Hydrocarbons): olyan szénhidrogén származékok, egyszerű szénláncú, normál alkánok mennyiségének mérőszáma, melyek hexánban oldódnak. A mintavételi helyszíneken mért TPH érték közül a kiemelték extrém magasnak tekinthetők.

CFU (colony forming unit): a telepképző egységek száma, melyekből az egyes tenyészetek összes élősejt-száma megállapítható

n. d. : no data (nincs adat)

A kárhelyekről, különböző létesítmények helyszínéről vett mintákat steril körülmények között laboratóriumba juttattam.

A laboratóriumi vizsgálatok a fertőző mikrobiológiai laboratóriumokra vonatkozó előírások betartásával, a sterilitás követelményeit figyelembe véve történtek. A munkafolyamatok lamináris fülkében zajlottak.

4.6.2. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

4.6.2.1. Összes élősejt-szám meghatározása

A vizsgált minták összes élősejt-számának meghatározásához a következő szabványokat vettem figyelembe:

MSZ ISO 8199 (Általános irányelvek a mikroorganizmusok számának meghatározása tenyésztéssel)

MSZ 21470/77-1988 (Környezetvédelmi talajvizsgálatok. Mikrobiológia vizsgálatok)

MSZ 318-27: 1986 (Szennyvíziszap és szennyvizek vizsgálata. Bakteriológiai vizsgálat) és az MSZ 448/44-1990 (Ivóvízvizsgálat. Bakteriológiai vizsgálat szabványok)

Lemezöntéses és/vagy kémcsőhígításos (MPN) módszert alkalmaztam.

Lemezöntéses eljárás:

250 ml térfogatú Erlenmeyer-lombikokba 90 ml 0,02 % TWEEN-80-at tartalmazó csapvizet és a lombikok alját kitöltő mennyiségű, d=3 mm üvegyöngyöt helyezünk, majd autoklávban 121 °C-on, 1 atm túlnyomáson, 20 percig sterilezzük őket. Lehűlés után a lombikokba steril körülmények között, lamináris boksza alatt 10 g talajt, vagy iszapszerű anyagot, ill. 10 ml szennyvizet, vagy talajvizet mérünk be a környezeti minta minőségétől függően.

Az így elkészített, oltott lombikokat steril vattadugóval lezárva sík-kör rázógépen 28 °C-on, n= 160 / min fordulat mellett 15 percen keresztül rázatjuk. Az élő sejtek elválasztásának megkönnyítésére detergenst is adunk a keverékhez.

A lemezöntéshez felhasznált TGE-5 táptalaj összetétele, elkészítésének módja:

5,0 g tripton

2,5 g élesztőkivonat

5,0 g glükóz

15,0 g agar

1000 ml desztillált víz

pH = 7

Az elkészített táptalajt 121°C-on 15 percig autoklávbán sterilizzük.

Inkubáció: 28 °C ± 0,2 °C, 72 óra

MPN-módszer:

A lemezöntéses eljáráshoz nagyon hasonló, de a hígítási sor különböző fokozatait nem Petri-csészékbe, hanem kémcsöves tápoldatba pipettázzuk. Minden hígításból minimum három sorozatot készítünk, majd az értékelésnél nem a különálló telepeket, hanem a tápoldat zavarosságát figyeljük; végül a legvalószínűbb élősejt-számot szabványosított MPN-táblázat segítségével határozzuk meg.

A fentiekben leírt módszerek általános eljárásnak tekinthetők az összes baktériumfaj, az aktinomicéták, sőt, a gombák összes élősejt-számának vagyis CFU (colony forming unit)-értékének meghatározásában is.

4.6.2.2. A *Ps. aeruginosa* szelektív felszaporítása és fenotípusos azonosítása

A *Ps. aeruginosa* számot közvetlenül a begyűjtött környezeti mintákból az MSZ 21470/77-1988 7.5. pontja szerinti eljárással, aszparaginos dúsítás után, cetrimid-agartáptalajra való kioltást követő, acetamidból ammónia termelődés (Nessler-reagens) kimutatása alapján, MPN-módszerrel végeztem. A *Ps. aeruginosa* meghatározásához szükséges megerősítő reakciókat elsődlegesen az API 20 NE teszt-sorozat felhasználásával végeztem (**187, 172**). A reakciók értékelése az APILAB PLUS V.3.3.3. verziójú szoftver segítségével történt. Kétséges esetekben további differenciáló biokémiai vizsgálatokat végeztem a „The Prokaryotes Vol. II Human and Animal- Pathogenic Members of the Genus Pseudomonas” (**188**) kézikönyvben tárgyalt azonosító bélyegek alapján.

A környezeti mintákból izolált *Ps. aeruginosa* törzsek identifikálása során az

azonosítási reakciókat összehasonlításként minden esetben elvégeztem az autentikus *Ps. aeruginosa* típus törzssel (NRRL-B-771 = ATCC 10145) és a *Ps. aeruginosa* NCAIM B 01876 = ATCC 27853 törzssel.

4.6.2.3. *Pseudomonas aeruginosa* genetikai módszerrel történő *identifikálása tiszta tenyészetből, az Exotoxin A gén amplifikációjával, PCR készülékben*

1994-ben Khan és Cerniglia **(132)** beszámolt egy olyan módszer alkalmazásáról, mely környezeti mintákban alkalmas akár igen alacsony élő sejt számú (40 CFU/ml) *Pseudomonas aeruginosa* jelenlétét detektálni. A meghatározás a *Pseudomonas aeruginosa* genomjában található, az **Exotoxin A** nevű ADP-ribosziltranszferáz kódozó, faj specifikus struktúrgén PCR reakcióban történő amplifikációján, majd a PCR termék gélelektroforézissel történő kimutatásán alapul.

Az említett génszakasz egy 396-bp hosszúságú szekvencia, melyet kétféle primer segítségével (ETA1, ETA2) polimerizáltak nagy számban. Majd a kívánt 396-bp hosszúságú, amplifikált szakasz azonosításaként a PCR termék (396-bp) emésztését végezték el PvuI. restrikciós endonukleáz segítségével.

Teljes DNS izolálás baktériumból:

1. 1,5 ml-es Eppendorf csőben lecentrifugálunk 2 ml over night tenyészetet, 12000 rpm-mel, 5 percig, majd leöntjük a felülúszót
2. Felszuszpendáljuk a pelletet 300 μ l TEG pufferban (a TEG puffer összetétele: 9,005 g glükóz, 3,027 g Tris-HCl, 3,722 g EDTA-Na 1000 ml deszt. vízben feloldva, pH 8,00, autoklávban sterilizálva)
3. Hozzáadunk 50 μ l lizozim oldatot (lizozim oldat: 10 mg/ml, steril deszt. vízben oldva, tárolás -20 °C-on), majd 37 °C-on 10-30 percig inkubáljuk
4. Hozzáadunk 300 μ l 2% SDS (nátrium-lauryl-szulfát) oldatot és max. 20 percig max. 65 °C-on inkubáljuk
5. Az oldatot szobahőmérsékletűre hűtjük
6. Hozzáadunk 50 μ l Proteináz K oldatot (proteináz oldat: 10 mg/ml, steril deszt. vízben oldva, tárolás -20 °C-on), majd szobahőmérsékletűn inkubáljuk egy éjszakán át.

7. Extrahálunk kétszer semleges fenol/kloroform eleggyel (50 °C-on kiolvasztott fenolhoz azonos mennyiségű deszt. vizet adunk, jól összerázzuk. Feltisztulás után, a felső, vizes fázist eltávolítjuk. A fenolos fázishoz azonos térfogatú pH 8 kémhatású 1 M -os Tris adunk. Jól összerázzuk, a feltisztulás után ismét eltávolítjuk a vizes fázist. A fenolt ezután azonos térfogatú 0,1 M Trisszel rázzuk össze. Feltisztulás után a felső fázist eltávolítjuk, és 1:1 arányban kloroformot keverünk hozzá. Az elegyre annyi 0,1 M Tris mérünk, hogy ujjnyi vastagságban álljon rajta. Sötét üvegben, 40 °C-on tároljuk, majd kétszer kloroform/izoamilalkohol eleggyel kezeljük (kloroform:izoamilalkohol 24:1 arányú keveréke).
8. A DNS-t jéghideg abszolút etanollal kicsapjuk, majd -20 °C-ra tesszük min. 30 percre.
9. A kicsapódott DNS-t lecentrifugáljuk (12000 rpm, 5 perc), átmoszuk 75%-os etanollal (öblítés, centrifugálás, etanolt eltávolítani), majd vákuum alatt 20 percig szárítotjuk.
10. A csapadékot visszaoldjuk 500 µl TE pufferban (TE puffer összetétele: 1,211 g Tris-HCl, 0,372 g EDTA-Na 1000 ml deszt. vízben oldva, autoklávban sterilizelve).
11. Hozzáadunk 100 µl RNáz oldatot (1 mg/ml) és inkubáljuk 37 °C-on min. 1 órán át.
12. Megismételjük a 7-8-9. lépéseket.
13. A kicsapott DNS-t visszaoldjuk 100 µl nukleáz mentes vízben, majd a tiszta DNS izolátumot felhasználásig -20 °C-on tároljuk.

A DNS izolátum tisztaságának ellenőrzése:

A fentebb leírt műveletek sikerességének ellenőrzésére elvégeztem az így nyert DNS izolátumok elektroforézisét. A gél elektroforézist műanyag futtató kádban, 10x TEB puffer közegben (10x TEB puffer: 9,3 g EDTA-Na, 108 g Tris, 105 g bórsav 1000 ml deszt. vízben, pH 8,3), 1 %-os agaróz gélen (10 g agaróz, 10 ml 10 x TEB puffer, 40 µl 1mg/ml-es ethidium-bromid oldat, 1000 ml deszt. víz) és 80 mV-os feszültség mellett végeztem. A futtatott minták 10 µl DNS izolátumot és 2 µl STOP kék puffer oldatot (18,6 g EDTA, 20 g sarcosyl, 600 ml glicerin, 0,5 g brómfenolkék, 1000 ml deszt. víz) tartalmaztak.

Polimeráz láncreakció (PCR):

A kívánt DNS szakasz felszaporításához két, egyenként 24-bp hosszúságú primert, az ETA1-et (GACAACGCCCTCAGCATCACCAGC) és az ETA2-t (CGCTGGCCCA TTCGCTCCAGCGCT) használtam.

A PCR reakciót 0,5 ml Eppendorf csövekben végeztem. A reakció keverékek összetétele a következő volt: 5,0 ñl 10x PCR puffer (100 mM Tris -HCl [pH 8,3], 500mM KCl, 15mM MgCl₂, 0,1v% zselatin), 1,0 ñl 10mM dNTP [deoxyribonukleozid trifoszfát, 1,0 ñl ETA1 (100pM), 1,0 ñl ETA2 (100 pM), 10 ñl DNS izolátum és 1,0 ñl Finnzimes dynazyme ext. enzim volt.

A reakciót PCR készülékben végeztem, az alábbi program szerint. Preinkubáció: 95°C- on 2 percig. 30 ciklus: denaturáció 94 °C-on 1 percig, primer feltapadás 68 °C- on 1 percig, DNS szintézis 72 °C-on 1 percig ciklusonként. Az utolsó ciklus után 72 °C-os inkubáció következett 7 percig.

A reakció után elvégeztem a PCR termékek gél elektroforézisét. "ETA +" DNS izolátum esetén a PCR termék 396-bp hosszú frakcióként, egyértelműen kirajzolódott a gélen.

A PCR termékek származásának megerősítése:

Annak érdekében, hogy kizárhassam annak a lehetőségét, miszerint a két primer (ETA1, ETA2) a vizsgált genomban máshol is képes volt a feltapadásra, a PCR termék gélből történő visszaizolálása után PvuI. enzimmel emésztettem (2,5 ñl 10x puffer, 1,0 ñl PvuI. enzim, 21,5 ñl DNS oldat) 2 órán át, 37 °C-on., majd a keletkezett terméket újból agaróz gélen futattam a korábban leírtak szerint.

"ETA +" izolátum esetében a 396-bp hosszúságú PCR terméket a PvuI. egy 250-bp és egy 146-bp hosszúságú szakaszra osztotta, melyek a gélen egyértelműen elváltak egymástól.

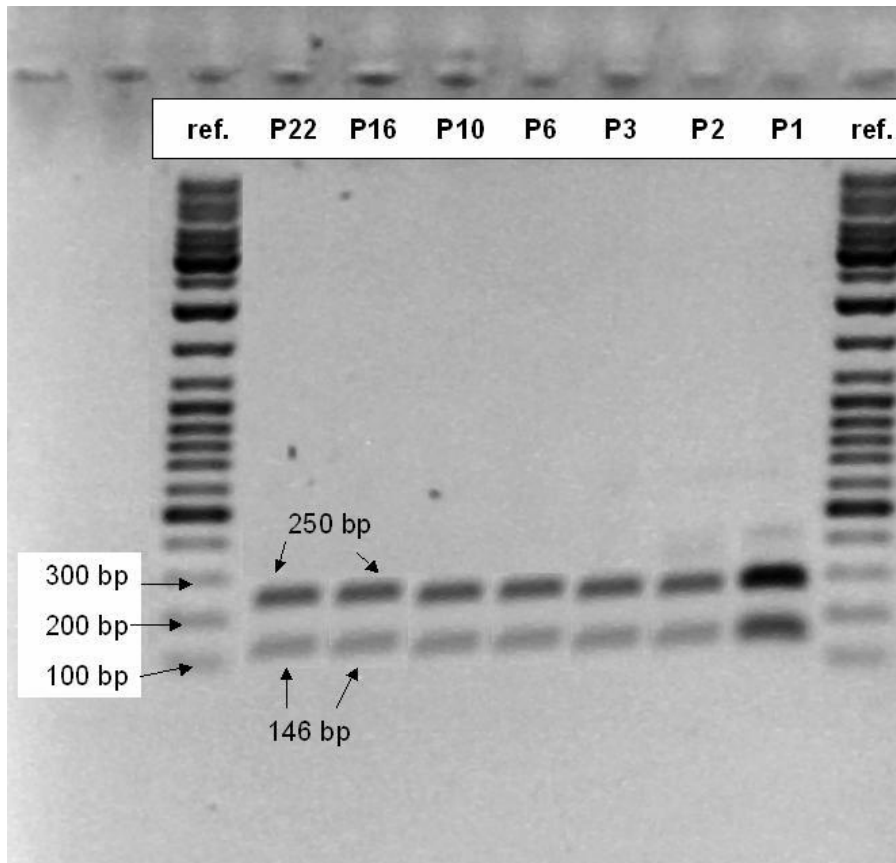
A módszer tesztelése során négy baktérium törzsszel végeztük el az Exotoxin A detektálására vonatkozó vizsgálatokat. Két *Pseudomonas aeruginosa*-t hasonlítottunk össze egy *Ps. fluorescens* (NCAIM B01925) és egy *Ps. putida* (NCAIM B1494) izolátum PCR reakciójával. A *Ps. aeruginosa* izolátum közül az egyik

a faj összehasonlító típus törzse (ATCC 27853), a másik saját környezeti izolátum, amely fenotípusos és fiziológiai módszerek alapján került izolálásra szántóföldi talajkísérletekből, és az ORB-1 (P3) jelzést kapta.

A negatív próbaként használt *Ps. fluorescens* és *Ps. putida* törzsek egyike sem adott PCR terméket az ETA1 és ETA2 primerek jelenlétében, míg a *Ps. aeruginosa* ATCC 27853 és az ORB-1 jelzésű izolátum mindegyike egyértelmű amplifikációt mutatott a 396-bp régióban.

A PvuI.-es hasítás megerősítette, hogy az általam vizsgált *Ps. aeruginosa* törzsek tartalmazzák az Exotoxin A termelődéséért felelős génszakaszt. Az ellenőrző hasítás eredményeként az izolátumok esetében jól látszottak az elkülönülő 146-bp és 250-bp hosszúságú frakciók.

A kísérletek eredményeként megállapítható, hogy a Khan és Cerniglia által leírt módszer az általunk eszközölt adaptációkkal együtt sikeresen alkalmazható *Pseudomonas aeruginosa* genetikai meghatározására olyan tiszta tenyészetből, melyekhez a MSZ-szerint leírt fenotípusos módszerrel jutottam. Néhány általunk izolált *Pseudomonas aeruginosa* törzs (P 22, P 16, P 10, P 6, P 3, P 2, P 1) esetében a PvuI. enzimmel végzett ellenőrző hasítás eredményeit a 3. számú ábrán mutatom be. (Az 1. számú mellékletben a hasítás után végzett gélelektroforézis egy szokványos munkaközi példányát is elhelyeztem.)



3.sz. ábra: Néhány környezeti mintából izolált *Pseudomonas aeruginosa* törzs (P22, P16, P10, 6, P3, P2, P1) Exotoxin A termelődéséért felelős 396-bp hosszúságú génszakaszának *PvuI.* enzimmel végzett ellenőrző hasítása után a gélelektroforézis hatására megjelenő 146-bp és 250-bp hosszúságú frakciói.

4.6.2.4. Az antibiotikum-rezisztencia vizsgálatának menete

Az antibiotikum-rezisztencia vizsgálata szemikvantitatív eljárásnak tekinthető, csak a növekedésről szolgáltat adatokat az antibakteriális szerrel impregnált korong körül.

A környezeti mintákból izolált és klinikai környezetből származó *Ps. aeruginosa* törzsek rezisztencia vizsgálatát a National Committee for Clinical Laboratory Standards (USA, Suite, Wayne, Pennsylvania) nemzetközileg elfogadott metodikai és értékelési rendszer szerint hajtottam végre **(189, 190)**.

A vizsgálatban felhasznált antibiotikum teszt korongok a MAST DIAGNOSTICA (Hamburg) cégtől kerültek beszerzésre, táptalajként pedig Mueller- Hinton agart (MERCK 105435) használtam.

A Mueller-Hinton táptalaj bizonyítottan az egyik leghatékonyabb készítmény az

antibakteriális szerekkel szembeni érzékenységvizsgálatokhoz. 1970-ben a WHO ezt a táptalajt ajánlotta az antibakteriális tesztek végrehajtásához és azóta is széles körben alkalmazzák.

A vizsgálatban 30 féle antibiotikumot alkalmaztam, egy Petri-csészébe egyszerre 4 korong helyezhető.

A kísérletekben felhasznált antibiotikumok hatóanyaguk alapján a következőképpen csoportosíthatók:

PENICILLINEK

Szélesített spektrumú penicillinek

- AMPICILLIN
- MEZLOCILLIN

Pseudomonas-ellenes penicillinek

- AZLOCILLIN
- CARBENICILLIN
- PIPERACILLIN

Laktamáz-gátlóval kombinált penicillinek

- AUGMENTIN (amoxicillin+clavulansav)

CEFALOSPORINOK

I. generáció

- CEPHALEXIN

II. generáció

- CEFACHLOR
- CEFUROXIM
- CEFAMANDOL
- CEFOXITIN

III. generáció

- CEFOTAXIM
- CEFOTAXIM
- CEFTRIAXON
- CEFTAZIDIM
- CEFOPERAZON

AMINOGLIKOZIDOK

- AMIKACIN
- GENTAMICIN
- NETILMICIN
- TOBRAMYCIN

TETRACIKLINEK

- TETRACIKLIN

AMFENIKOLOK

- CHLORAMFENIKOL

SZULFONAMIDOK

- TRIMETHOPRIM - SULFAMETHOXAZOL

KINOLONOK

"A" nem fluorozott

- NALIDIXIC ACID

"B" fluorozott

- NORFLOXACIN

"C" fluorozott

- CIPROFLOXACIN
- OFLOXACIN
- PEFLOXACIN
- NITROFURANTOIN (húgyúti fertőzések kezelésére)

CARBAPENEM

IMIPENEM

A környezeti mintákból származó *Ps. aeruginosa* törzsek (P3-P30) antibiotikum érzékenységét az NCCLS által standardként használt *Ps. aeruginosa* NCAIM B 01876 = ATCC 27853 törzsével (P1) és egy hazai klinikai anyagból származó „ANTSZ fekete 2” jelzésű (P2) *Ps. aeruginosa* izolátum eredményeivel hasonlítottam össze.

Az ATCC (American Type Culture Collection) 27853 jelzésű típus törzs általánosan elfogadott referenciát jelent.

4.7. A KÖRNYEZETI *PS. AERUGINOSA* TÖRZSEK ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIÁJÁVAL KAPCSOLATOS SAJÁT KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

Az antibiotikum rezisztencia vizsgálatok eredményeit törzsenként (P1-P30 jelzéssel

ellátva, oszlopokba rendezve) és antibiotikumonként (fontosabb antibiotikum csoportonként kísérletbe vont 30 antibiotikumot sorokba rendezve) **a 4.5. számú táblázatban** foglaltam össze.

4.5. Számu táblázat A környezeti (P3-P30) és klinikai (P1-P2) törzsek összehasonlító antibiotikum rezisztencia vizsgálata

Antibiotikumok értékelése hatóanyag szerinti csoportosítás alapján:																														Rezisztencia (össz./reziszt.)	Rezisztencia (%)																													
Penicillinek:																																																												
Szélesített spektrumú:	hatóanyag (tg)	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23	P24	P25	P26	P27	P28	P29	P30																													
AMPICILLIN	AP25	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	48	44	20	18	0	49	22	21	0	0	0	0	28/20	71,42%																											
MEZLOCILLIN	MEZ75	75	17	0	12	20	25	0	0	19	11	19	10	19	0	0	12	0	0	21	50	45	0	22	0	49	28	40	12	25	0	20	28/9	32,14%																										
Pseudomonas-ellenes:																																																												
AZLOCILLIN	AZL75	75	24	21	23	23	30	0	0	27	13	25	13	26	0	30	28	18	21	30	48	51	28	24	0	52	33	43	32	32	0	30	28/5	17,85%																										
CARBENICILLIN	PY100	100	16	16	22	21	28	17	18	24	10	17	12	0	15	23	21	18	15	19	50	56	27	21	23	53	29	34	22	20	17	24	28/1	3,57%																										
PIPERACILLIN	PRL100	100	24	21	22	26	32	0	0	28	12	30	13	26	0	28	29	0	23	24	43	49	0	0	0	55	31	42	0	33	26	28	28/8	28,57%																										
Laktamáz-gátlóval kombinált:																																																												
AUGMENTIN	AUG30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	38	17	13	0	36	15	0	23	0	0	0	28/21	75%																										
Cefalosporinok:																																																												
I. generáció:																																																												
CEPHALEXIN	CFX30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	33	0	0	0	50	0	0	0	0	0	0	28/25	89,2%																										
II. generáció:																																																												
CEFACHLOR	CFC30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	37	0	0	0	42	0	0	0	0	0	0	28/25	89,2%																										
CEFUROXIM	CXM30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	44	45	0	0	0	48	0	0	0	10	0	0	28/24	85,7%																											
CEFAMANDOL	CMD30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	38	52	0	0	0	42	17	20	0	0	0	0	28/22	78,5%																											
CEFOXITIN	FOX30	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	38	50	0	12	0	40	0	0	43	0	0		25/19	76%																											
III. generáció:																																																												
CEFOTAXIM (10 lg)	CTX10	10	12	11	8	18	18	10	0	20	7	0	7	12	0	0	0	0	13	42	44	0	0	0	45	0	0	0	12	0	14	28/14	50%																											
CEFOTAXIM (30 lg)	CTX30	30	18	16	0	0	26	12	17	30	10	17	10	19	14	20	18	0	0	19	48	51	10	12	13	34	0	0	0	18	18	22	28/7	29%																										
CEFTRIAXON	CRO30	30	20	9	23	25	25	0	0	27	11	23	10	22	0	0	20	0	0	17	47	47	15	20	0	49	13	10	0	24	0	20	28/9	32,1%																										
CEFTAZIDIM	CAZ30	30	21	19	24	24	30	18	18	28	11	25	13	20	18	32	25	23	24	18	31	32	0	0	0	39	19	17	12	27	21	29	28/3	10,7%																										
CEFOPERAZON	CPZ30	30	21	18	23	22	27	0	0	27	11	22	11	19	0	26	12	0	0	21	39	47	22	17	0	44	25	30	17	29	21	28	28/6	21,4%																										
Aminoglikozidok:																																																												
AMIKACIN	AK30	30	22	19	24	22	23	18	26	23	7	28	8	16	15	19	20	17	16	21	16	14	15	19	18	12	16	21	0	25	21	20	28/1	3,5%																										
GENTAMICIN	GM500	500	32	29	36	34	35	34	38	34	13	40	11	29	30	34	32	32	34	39	39	32	29	29	39	33	27	47	40	38	32	28/0	0																											
NETILMICIN	NET30	30	17	17	19	17	16	11	30	11	7	19	7	20	15	15	16	14	14	23	28	29	18	17	0	27	20	11	27	24	21	21	28/1	3,5%																										
TOBRAMYCIN	TN10	10	19	18	22	22	20	19	23	19	7	24	7	17	16	19	18	17	16	21	0	10	15	18	0	0	14	10	0	24	21	21	28/4	14,2%																										
Tetraciklin:																																																												
TETRACIKLIN	T30	30	9	9	12	12	0	16	15	0	7	9	7	15	0	10	0	0	0	17	19	15	16	0	14	18	21	18	16	25	0	7	28/8	28,5%																										
Ampfenikol:																																																												
CHLORAMPHENICOL	C30	30	10	9	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	0	0	0	15	8	28	0	0	10	25	17	17	10	11	17	14	0	14	21	11	0	28/12	42,8%																					
Sulfonamid:																																																												
TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOL	SXT	1,25+23,75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28/19	67,8%																								
Kinolon:																																																												
A nem fluorozott:																																																												
NALIDIXIC ACID	NA30	30	0	9	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	9	11	0	42	11	10	0	28/19	67,8%																										
B fluorozott:																																																												
NORFLOXACIN	NOR10	10	26	30	34	34	36	33	32	37	13	39	11	27	33	34	30	34	30	29	21	23	13	12	15	22	11	0	20	37	33	23	28/1	3,5%																										
C fluorozott:																																																												
CIPROFLOXACIN	CIP5	5	28	33	32	32	40	36	36	39	12	40	13	31	27	38	35	36	35	35	28	30	0	31	18	30	18	19	27	39	37	32	28/1	3,5%																										
OFLOXACIN	OFX5	5	18	23	22	20	21	18	18	22	9	27	7	16	17	16	10	16	14	21	22	22	15	22	13	24	14	19	30	25	19	18	28/0	0																										
PEFLOXACIN	PEF5	5	14	16	15	17	18	14	15	18	21	16	12	18	10	14	15	19	18	16	11	16	9	18	13	0	27	26	18				25/1	4%																										
Húgyúti fertőzésekre:																																																												
NITROFURANTOIN	NI300	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	24	0	0	0	23	9	0	31	0	0	0	28/23	82,1%																										
Carbapenem:																																																												
IMIPENEM	IMI10	10	22	19	21	27	22	23	24	28	14	27	12	38	18	28	21	20	21	24	51	47	0	0	0	51	31	38	42	29	23	22	28/3	10,7%																										
Besorolás:																																																												
Pearson (r)																																																												
																														0,905	0,932	0,92	0,95	0,688	0,684	0,94	0,919	0,906	0,917	0,905	0,685	0,847	0,881	0,728	0,794	0,962	0,034	0,069	0,413	0,551	0,503	0,016	0,493	0,564	0,102	0,926	0,788	0,956		

Piros mező:

Az összehasonlító referencia törzsek (P₁, P₂) által nem mutatott rezisztencia a Ps. aeruginosa ellen javasolt antibiotikumokkal szemben

Sárga mező:

Az összehasonlító referencia törzsek (P₁, P₂) által nem mutatott rezisztencia a Ps. aeruginosa ellen a gyakorlatban ritkán alkalmazott antibiotikumokkal szemben

Zöld mező:

Az összehasonlító referencia törzsek (P₁, P₂) által mutatott rezisztencia ellenére a vizsgált törzsnél antibiotikum érzékenységet tapasztaltunk

A táblázat értelmezésében 0 mm átmérő = rezisztencia

Szürke mező:

Az antibiotikum terápiában első választásra ajánlott hatóanyagok

Kék mező:

Az antibiotikum terápiában második választásra ajánlott hatóanyagok

P₁: ATCC 27853 összehasonlító Ps. aeruginosa törzs

P₂: az „ÁNTSZ fekete 2” összehasonlító Ps. aeruginosa törzs

P₃-P₃₀: A vizsgált Ps. aeruginosa környezeti izolátumok

Az eredmények értékelése során egyszerűsítő feltevésekkel éltem: rezisztensnek a vizsgált antibiotikum adott koncentrációjával szemben csak azt vettem rezisztensnek, amelynek teszt korongja körül egyáltalán nem mutatkozott feltisztulási, gátlási zóna. A **4.5. számú táblázat** tartalmazza az egyes baktérium törzsekre, illetve az egyes antibiotikum hatóanyagokra összesített, és százalékban kifejezett rezisztenciát is. Mivel a *Ps. aeruginosa* számos antibiotikum ellen természetes rezisztenciát mutat, szükséges volt egyfajta sorrend felállítása az antibiotikumok között.

4.7.1. A TERÁPIÁBAN KIEMELT SZEREPET JÁTSZÓ ANTIBIOTIKUMOKKAL SZEMBENI REZISZTENCIA

Az egyes antibiotikumokat a Farmakológia című könyv (173) ajánlásai alapján rangsoroltam, kiemelve azokat a hatóanyagokat, melyeket a könyv első választásként, illetve alternatív lehetőségként kínál a *Ps. aeruginosa* fertőzések kezelésében. Ezt a rangsorolást a **4.6. számú táblázat** tartalmazza.

4.6. számú táblázat *Pseudomonas aeruginosa* ellen az orvosi gyakorlatban alkalmazott fontosabb antibiotikumok

Az első választásba eső hatóanyagok:	A második választásba eső hatóanyagok:
Azlocillin	Amikacin (aminoglükozid)
Piperacillin	Aminoglikozid
Ciprofloxacin	Imipenem
Ceftazidim	

Az e típusokba tartozó antibiotikumokkal szemben mutatott rezisztencia elsődleges szempont volt az értékelésnél. A **4.5. számú táblázatban** az első választásba eső hatóanyagok sorait szürke színnel emeltem ki, a második választásra ajánlottakét pedig kék színnel.

A **4.7. számú táblázatban** külön is bemutatom a terápiás célra kiemelt szerepet játszó antibiotikumokkal szemben a környezeti törzsekben mért százalékos arányt, összehasonlítva egy 1995. évi (114) és egy 2000-2001 között (113) végzett vizsgálat adataival.

4.7. számú táblázat *Pseudomonas aeruginosa* ellen az orvosi gyakorlatban alkalmazott fontosabb antibiotikumokkal szemben fenálló rezisztencia a környezeti törzsek és korábbi klinikai vizsgálatokból származó izolátumok esetében

Hatóanyag	A 28 környezeti törzsből rezisztenciát mutatók száma	A 28 környezeti törzs közül rezisztenciát mutatók (%)	A KB. 400 KLINIKAI TÖRZSBŐL AZ 1995. ÉVI VIZSGÁLATBAN REZISZTENCIÁT MUTATÓK (%)	A 460 KLINIKAI TÖRZSBŐL A 2001-2002 ÉVI VIZSGÁLATBAN REZISZTENCIÁT MUTATÓK (%)
Azlocillin (<i>Pseudomonas</i> -ellenes penicillin)	5	18	37,4	nincs adat
Piperacillin (<i>Pseudomonas</i> -ellenes penicillin)	8	29	11,2	14
Azlocillinre és piperacillinre egyaránt rezisztens	4	14	nincs adat	nincs adat
Ciprofloxacín (kinolon)	1	3,5	53,7	24
Ceftazidim (III. generációs cefalosporin)	3	11	24,5	20
Amikacín (aminoglükozid)	1	3,5	9,2	12
Gentamicin (aminoglükozid)	0	0	11,2	35
Netilmicin (aminoglükozid)	1	3,5	48,6	nincs adat
Tobramicin (aminoglükozid)	4	14	46,8	nincs adat
Imipenem (carbapenem)	3	11	11,5	18

A **4.7. számú táblázat** a környezeti izolátumok esetében általánosságban azt mutatja, hogy a klinikai törzsek jóval nagyobb mértékű rezisztenciával rendelkeznek, mint a környezeti, két esetet azonban **nyugtalanító**nak tartok. Az egyik **az imipenem, ami megközelíti és a másik a piperacillin, ami kétszeresen**

meghaladja a környezeti törzsek esetében a klinikaiak által mutatott rezisztencia százalékot.

A piperacillin rezisztencia azért lehet különösen érdekes, mivel a szerzett géneken kódolt, az ún. átvitelhető rezisztencia a *Ps. aeruginosa*-nál a béta-laktámok és az aminoglükozid antibiotikumok esetében gyakran előfordulhat. A *Ps. aeruginosa*-ra jellemző a béta-laktamáz enzimek sokfélesége. Leggyakoribbak a PSE-1 és a PSE-4 elnevezésű enzimek, amelyek termelése révén a törzsek **rezisztensek piperacillinre és cefoperazonra, de érzékenyek maradnak ceftazidimre és pl. a carbapenemekre.** Ezzel a szakirodalmi adattal szemben némi eltérést mutatnak a környezeti törzsek (lásd a 4.5. számú táblázatot). A piperacillinre érzékeny 8 törzs közül 5 mutat, 3 nem, rezisztenciát a cefoperazonra, sőt 3 nem marad érzékeny a ceftizidimre és ugyanez a 3 (P21, P22, P23) a carbapenemek közé tartó imipenemre is rezisztens. Az antibiotikum rezisztencia kép alapján ezeknél a törzseknél már az újabban megjelent, kiterjedt spektrumú béta-laktamázok jelenlétére lehet következtetni: PER-1 béta-laktamáz, IMP és VIM metallo-béta-laktamázok.

További aggasztó tény, hogy a környezeti törzsek közül ugyanez a három törzs (P21, P22, P23) multirezisztenciát mutat. A P22 és P23 jelűek 3 különböző csoportba tartozó antibiotikumokkal szemben, a P21 jelű pedig 4 csoporttal szemben mutat rezisztenciát. A P21 és P22 törzsek Galgagutáról származnak, míg a P23 jelű 130 kilométerrel távolabbról, Túrkevéről került izolálásra.

Az antibiotikum rezisztencia vizsgálatok alapján összefoglalóan elmondható, hogy még a viszonylag szerény számú (28), de az ország 12 földrajzilag távol eső területéről gyűjtött és vizsgált izolátum is felhívja a figyelmet arra, hogy **a kórházi törzseknek jelentős rezervoárja lehet a környezeti ökoszisztémákban, ezért ezek további elemzését fontosnak tartom.**

Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a terápiában alkalmazandó antibiotikum kiválasztásánál a **4.6. számú táblázat** ajánlásai nem állandó érvényűek, különösen a *Ps. aeruginosa* esetében; ez a baktériumfaj ugyanis rendkívül heterogén antibiotikum-rezisztenciát mutathat. A megfelelő szer kiválasztásához szükséges az adott betegből izolált törzs esetében az in vitro érzékenység meghatározása,

valamint a helyi (gyógyintézményi) rezisztencia viszonyok pontos ismerete. Az antibiotikum teszt korongok bizonytalansági tényezőit újabban az ún. E-teszttel próbálják kiküszöbölni. Ennél a vizsgálatnál mód van az in vitro gátlási koncentráció közelítő meghatározására is, mivel az antibiotikummal átitatott és a táptalajra helyezett tesztcsíkon a vizsgált anyag különböző koncentrációi vannak elhelyezve.

4.7.2. A KÖRNYEZETI ÉS AZ ÖSSZEHAONLÍTÓ TÖRZSEK ANTIBIOTIKUM PROFILJÁNAK HASONLÓSÁGA

A mért gátlási zónák statisztikai értékelésében a Pearson (r) mutatószámot vettem figyelembe, mely a lineáris kapcsolat szorosságát jelzi egy független tényező (jelen esetben az ATCC 27853 jelzésű referencia törzs) és számos függő tényező (a környezeti eredetű törzsek) között. Ennek alapján megállapítható, hogy az antibiotikum-profil tekintetében mekkora a hasonlóság a klinikai összehasonlító izolátumok és a terepi baktériumtörzsek között. A kapott eredményeket három kategóriába soroltam:

0,000-0,399 a korreláció gyenge

0,400-0,699 a korreláció közepes

0,700-0,999 a korreláció erős

Fontosnak tartom kiemelni, hogy a fenti csoportosítás önkényes; csupán tájékoztató jellegű információt ad a vizsgálat eredményeiről. A kapott értékeket a **4.8. számú táblázat** tartalmazza:

4.8. számú táblázat A környezeti (P3-P30) és az összehasonlító (P1-P2) törzsek antibiotikum rezisztencia profiljának hasonlósága

P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
-	0,905	0,932	0,927	0,951	0,688	0,684	0,944	0,919	0,906
-	erős	erős	erős	erős	közepes	közepes	erős	erős	erős
P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20
0,917	0,905	0,685	0,847	0,881	0,728	0,794	0,962	0,034	0,069
erős	erős	közepes	erős	erős	erős	erős	erős	gyenge	gyenge
P21	P22	P23	P24	P25	P26	P27	P28	P29	P30
0,413	0,551	0,503	0,016	0,493	0,564	0,102	0,926	0,788	0,956
közepes	közepes	közepes	gyenge	közepes	közepes	gyenge	erős	erős	erős

A besorolás alapján 58,6%-ánál erős, 27,5%-ánál közepes és csupán 13,7%-nál volt gyenge az egyes vizsgált baktérium törzsek és az ATCC 27853 *Ps. aeruginosa* összehasonlító referencia törzs antibiotikum profilja közötti lineáris kapcsolat, vagyis a referencia törzs és a környezeti minták antibiotikum profilja nagy fokú hasonlóságot mutat. Az eredmények alapján az is megállapítható, hogy a környezeti mintákból izolált *Ps. aeruginosa* törzsek és az „ATCC 27853” valamint az „ANTSZ fekete 2” referencia törzsek antibiotikum rezisztenciája között nem mutatható ki egyértelmű különbség.

Bizonyos eltérések alapján mégis elkülöníthető öt csoport a terepi minták között:

- I. Az első csoportba azokat a törzseket soroltam, melyeknek antibiotikum érzékenysége megegyezett az összehasonlító törzsével. Ebbe a körbe a 28 környezeti izolátum közül 9 (32%) tartozott.
- II. A második csoportba azok baktériumtörzseket tartoznak, amelyek a Cefotaxim (CTX 10, 10 µg ill. CTX 30, 30 µg) kétféle hatóanyag-tartalmú változata közül valamelyikre, vagy mindkettőre rezisztenciát mutatnak. Ebbe a csoportba 3 (11%) izolátumot soroltam.
- III. A harmadik csoport jellemzője, hogy az ide tartozó törzsek a Pseudomonas-ellenes penicillinekre mutatnak rezisztenciát legalább két készítmény esetében; 3 (11%) izolátumot soroltam ebbe a kategóriába.
- IV. A negyedik típus az I. és II. generációs cefalosporinokra érzékeny törzseket tartalmazza. Ebbe a csoportba szintén 3 (11%) törzs sorolható.
- V. Az ötödik csoportba tartozó izolátumok a III. generációs cefalosporinokkal (legalább kétféle hatóanyaggal) szemben ellenállóak. (32%) ilyen törzset különböztetünk meg.

Az egyes baktériumtörzsek fentiekben ismertetett tipológia szerinti besorolását a **4.5. számú táblázat** tartalmazza .

Egy baktériumtörzs (P21) esetében a rezisztencia-viszonyok annyira sajátosak, hogy fenti kategóriák egyike sem helytálló.

A Pearson (r) érték és a kialakított kategóriák között egyértelmű összefüggés nem

állapítható meg. Az I. és II. típus minden tagja erős korrelációban áll a referenciatörzsszel, míg a III. típus tagjai közepes, a IV. csoporté pedig gyenge kapcsolatot mutatnak. Az V. kategóriában erős, közepes és gyenge összefüggést is találhatunk.

Az egyes minták származási helyei, valamint a kapott antibiotikum-rezisztencia eredmények közötti kapcsolatról elmondható, hogy egyértelmű összefüggés csupán a Diósdról származó DAF-1, DAF-3 és DAF-4 jelzésű minták esetében volt, ahol mindhárom izolátum (P9, P1, P11) az I. típusba tartozott. A többi baktériumtörzs esetében rendkívül nagy heterogenitás mutatkozott, így kapcsolatot nem mutathattam ki.

4.7.3. A KÖRNYEZETI TÖRZSEK ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIJÁNAK TOVÁBBI VIZSGÁLATÁRA VONATKOZÓ JAVASLAT

Az antibiotikum rezisztencia vizsgálat eredményei összességükben nem jeleznek olyan mérvű különbséget a terepi és az összehasonlításhoz használt, klinikai izolátumok között, ami megnyugtatónak számítana.

Aggodalomra adhat okot, hogy a környezeti mintákból származó törzseknél az antibiotikumok alkalmazásából eredő szelekció nélkül is számos rezisztencia mechanizmus alakult ki, mely egy esetleges fertőzés esetén leszűkítheti az alkalmazható antibiotikumok körét.

Nyitva marad a kérdés: hogyan lehetséges, hogy bizonyos környezeti izolátumok a kórháziakhoz hasonló mértékű ellenállóképességgel bírnak az antimikrobiális készítményekkel szemben. A rezisztencia kialakulásáról a természetben előforduló törzsek esetében ismereteink meglehetősen hiányosak. Saját kísérleteim alapján ennek a kérdéskörnek ökológiai, biokémiai és genetikai módszerekkel való további kutatását javaslom

A horizontális rezisztencia-átvitel lehetősége a klinikai és a környezeti *Ps. aeruginosa* törzsek között bár nem tisztázott, de valószínűleg elhanyagolható. A megfigyelhető rezisztencia okai között minden valószínűség szerint a véletlen okozta mutációknak, valamint a szerzett géneken kódolt, ún. átvihető rezisztenciának van a legnagyobb

szerepe.

Mivel hazánkban a klinikai gyakorlatban is csak az utóbbi két évben tapasztalták a „hiperrezisztens” törzsek felbukkanását **(113)** ezért várható, hogy a rezisztencia helyzet mind a kórházi, mind a környezetből izolált *Ps. aeruginosa* törzsek esetében romlani fog, amelynek nyomonkövetése fontos szempont lehet.

Számos adat bizonyítja, hogy a kívülről hozott fertőzés általában jobban tartható, mint a kórházban szerzett. Ennek oka a kórházi környezetben végbemenő szelekció, a virulensebb vagy rezisztensebb sejtvonalak szelektív túlélése **(177)**. Ez a tény a környezeti mintákból izolált baktériumtörzsek környezetbiztonsági értékelésében pozitívumnak számít.

A multirezisztens törzsek kezelése azonban gyakorlatilag megoldhatatlan feladat elé állítja az orvosokat, így mindennél fontosabb a rezisztencia kialakulásának megelőzése.

A különböző antibiotikumok szerkombinációban történő alkalmazására –különösen közvetlen életveszélyt okozó fertőzések esetén- számos ajánlást olvashatunk. A rezisztencia kialakulásának megelőzésében azonban jelenlegi ismereteink szerint szerepük nem tisztázott **(113)**.

A jövőre nézve fontos feladat a rezisztencia viszonyok nyomon követése, az érintett törzsek antibiotikum rezisztenciájának folyamatos megfigyelése, mind környezeti, mind pedig klinikai területen.

4.8. TUDOMÁNYOS KUTATÓ MUNKÁMBÓL LEVONHATÓ KÖVETKEZTETÉSEK

1. A szakirodalmi adatok analízise és szintézise alapján összefoglalóan megállapítható, hogy az ubikviter elterjedésű, **fakultatív patogén *Pseudomonas aeruginosa* baktérium:** fertőtlenítő szerekkel szembeni nagyfokú ellenállóképessége, tápanyagok iránti igénytelensége, a kedvezőtlen, szélsőséges környezeti tényezőkhöz való kiváló alkalmazkodó képessége, az antibiotikumokkal szemben mutatott multirezisztenciája, ezen belül is az ún. átadható antibiotikum rezisztenciára való kiemelkedő hajlama, **exotoxin-A termelő** és biofilm képző képessége, környezetből való egyszerű izolálhatósága, viszonylag veszélytelen laboratóriumi tenyésztetősége miatt a

modern biológiai ágens fejlesztés számos igényét kielégítő mikroorganizmusává válhat.

2. **Saját kísérleteim alapján** nyert alapadatok jól tükrözik, hogy a **kórházi előfordulású *Pseudomonas aeruginosa* törzseknek** – mint a bioterror-támadások fertőzöttjeinek túlélési esélyeit csökkentő nozokomiális ágenseknek – **antibiotikum rezisztencia terén, rezervoárul szolgálhatnak a környezeti mintákból izolálható törzsek.**

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Értekezésemben a bioterror-támadások elleni védelkezéssel kapcsolatosan:

1. Áttekintettem a bioterrorizmus, mint globális fenyegetés alapvető sajátosságait.
2. Bemutattam a biológiai fegyverkezés megítélésem szerinti három fő korszakának fontosabb jellemzőit
3. Összegyűjtöttem és rendszereztem a társadalom számára a védekezésben legnagyobb feladatot jelentő, így a bioterror-támadások megvalósítására leginkább alkalmas mikroorganizmusokat. Rámutattam a kórháznak, mint bioterror-támadással szemben védendő objektumnak a gyenge pontjaira és az épületvédelem lehetséges módszerei közül két fontos megközelítési mód részletes adaptálását javasoltam: a bűnözés elhárító építészet elméletének és a kórház kritikus anyagáramainak figyelembe vételét.
4. Felhívtam a figyelmet arra, hogy a kórházi környezetben – elsősorban a terápiás célú antibiotikumokkal szembeni multirezisztenciája miatt – ún. probléma baktériumként számon tartott *Pseudomonas aeruginosa* bizonyos tulajdonságai révén a biológiai ágens fejlesztés egyik alapanyagául szolgálhat
5. Saját kísérleteim alapján alapadatokat szolgáltatottam arra vonatkozólag, hogy a kórházi előfordulású *Pseudomonas aeruginosa* törzseknek – mint a bioterror-támadások fertőzöttjeinek túlélési esélyeit csökkentő nozokomiális ágenseknek – antibiotikum rezisztencia terén, rezervoáruul szolgálhatnak a környezeti mintákból izolálható törzsek.

Tudományos kutató munkámból levonható fontosabb következtetésem az alábbiakban foglalható össze:

1. Napjaink terrorizmusának fő eszköze a hatásaiban egyre kiszámíthatatlanabb, brutális, minél több embert, minél kritikusabb infrastruktúrát érintő, katasztrófa jellegű, eszkalálódó („dominó hatású”) pusztítás, károkozás lett, amelynek bárki áldozatává válhat.

2. A lakosság körében a pánik, a félelem, a rettegés elérésének, az állampolgári biztonságba vetett hit és bizalom lerombolásának, az anarchia, a káosz kialakításának meglehetősen **olcsó, minimális szakismeretekkel, hétköznapi alapanyagokkal, berendezésekkel is megvalósítható** módja a magányos terroristák, terrorcsoportok, ill. az államok által szervezett terrorizmus eszköztárában **a biológiai ágensek bevetése.**

3. **A védekezés oldaláról vizsgálva a biológiai terror-támadás** nehezen felderíthető, komplex, a levegő, a talaj, a felszíni és felszín alatti vizek, a használati tárgyak, az ivóvíz, az élelmiszerek, az emberek, az állatok, a növények stb. közvetítésével **térben és időben kiterjedt hatású események láncolata. A veszélyhelyzet kezelése** pedig jól képzett és felszerelt, összehangolt működésű, nagy létszámú és magas fokú szakmai ismeretekkel rendelkező szak-apparátusok (katasztrófavédeleми, rendőrségi, határőrizeti, honvédségi, humán-, állat- és növényegészségügyi, járványügyi, élelmiszeripari, környezetvédelmi, gyógyszeripari, stb.) és speciális infrastruktúra okszerű, **igen költséges** bevetését igényli.

4. A bioterrorizmus eddigi története és a viszonylag könnyen hozzáférhető biológiai ágensek feltételezhetővé teszik, hogy a kérdés ma már nem az, hogy túlszervezett és éppen ezért igen sebezhető, konfliktusokkal teli világunkban számítani kell-e rá, hanem az, hogy **hol és mikor okozhatnak katasztrófát.**

5. **Áttekintve a biológiai fegyver fejlesztés és alkalmazás történetét három fő korszakot** jelölhetünk ki, amelynek határai egyáltalán nem élesek, inkább összemosódnak: **a fertőző betegségek terjesztésének időszaka, a természetes kórokozók terjesztésének időszaka és a militarizált biotechnológia időszaka.** Fel kell készülni rá, hogy a bioterrorizmus ágenseit, eszközeit, módszereit mind a három időszakból választhatja, így **a fertőző anyagcsere termékek, használatától a genetikailag módosított, megtervezett élőlényeken**

keresztül a fegyvertár a magas fejlesztési fokozatú biológiai fegyver ágensekig [Advanced Biological Warfare (ABW) Agent] terjedhet.

6. A biológiai fegyverek, ágensek közül a bioterror támadások során elsődlegesen azok alkalmazására kell felkészülni, amelyek **a társadalom számára a legnagyobb kárt okozhatják és a védekezésben a legnagyobb, elsősorban rendvédelmi és egészségügyi feladatot jelentik.** (Ebben az értekezésben terjedelmi okokból nem tudunk kitérni a bioterror-támadások mezőgazdaságot, ill. a vegetációt és az állatállományt sújtó, és így az emberek létfeltételeit megnehezítő vagy ellehetetlenítő biológiai ágensekre.)
7. A potenciális biológiai ágenseket tárgyaló **nemzetközi listák csak útmutatást, tervezési alapot adnak a védekezéshez,** de nem jelentenek bizonyosságot a bioterror-támadásokra alkalmas, ill. alkalmazható mikroorganizmusok teljes körére vonatkozólag.
8. **Az épületek különösen vonzó terrorista célpontok lehetnek,** mivel az ezekben dolgozók megbetegítésével, munkaképtelenné tételével, elpusztításával helyi, körzeti, országos vagy akár nemzetközi hatókörű szervezetek, intézmények, vállalatok munkáját hosszú időre meg lehet bénítani, rendkívül nagy terheket róva az állami szervezetekre, köztük az egészségügyi ágazatra. Az épületek közül **a kórházak** funkciójuk és épülettípusuk miatt különösen **kiemelkednek veszélyeztetettség tekintetében és az ellenük irányuló bioterror-támadásokat teljes biztonsággal nem lehet megakadályozni, de a hatásukat megfelelő intézkedésekkel tompítani, csökkenteni lehet.**
9. **A kórházak** bioterror támadásokkal szembeni **épületvédelmének tervezésekor** eredményre vezethet két fontos megközelítési mód: egyrészt **a bűnözés elhárító építészet** elméletének figyelembe vétele, másrészt **a kórház kritikus anyagáramainak feltárása, ellenőrzése.**

10. A szakirodalmi adatok analízise és szintézise alapján összefoglalóan megállapítható, hogy az ubikviter elterjedésű, **fakultatív patogén *Pseudomonas aeruginosa* baktérium**: fertőtlenítő szerekkel szembeni nagyfokú ellenállóképessége, tápanyagok iránti igénytelensége, a kedvezőtlen, szélsőséges környezeti tényezőkhez való kiváló alkalmazkodó képessége, az antibiotikumokkal szemben mutatott multirezisztenciája, ezen belül is az ún. átadható antibiotikum rezisztenciára való kiemelkedő hajlama, **exotoxin-A termelő** és biofilm képző képessége, környezetből való egyszerű izolálhatósága, viszonylag veszélytelen laboratóriumi tenyésztetősége miatt **a modern biológiai ágens fejlesztés számos igényét kielégítő mikroorganizmusává válhat.**

11. **Saját kísérleteim alapján** nyert alapadatok jól tükrözik, hogy **a kórházi előfordulású *Pseudomonas aeruginosa* törzseknek** – mint a bioterror-támadások fertőzöttjeinek túlélési esélyeit csökkentő nozokomiális ágenseknek – **antibiotikum rezisztencia terén, rezervoárul szolgálhatnak a környezeti mintákból izolálható törzsek.**

6. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A biológiai fegyverek elleni védelemben kiemelt szerepet játszó nemzetközi szervezetek nyilvános dokumentumai alapján **először foglaltam olyan aktualizált, kiegészített mátrixba a biológiai ágensként nyilvánvalóan felhasználható mikroorganizmusokat taxonómiai, munkabiztonsági és az ellenük való védekezés társadalmi ráfordítás igényének szempontjából.** A mátrix a hozzá fűzött észrevételeimmal együtt a segíthet azoknak a kórokozóknak a kiválogatásában, amelyekre a lehető leghamarabb túlélési, védekezési surveillance-okat (aktív felügyeleti módszerek gyűjteménye) célszerű kidolgozniuk az államigazgatási, egészségügyi és védelmi szervezeteknek.
2. A szakirodalmi adatok rendszerezése alapján **először foglaltam össze**, hogy a kórházak miért válhatnak kiemelt jelentőségű célpontjaivá a bioterror-támadásoknak és **először vettem fel**, hogy a kórházi épületvédelem megszervezésének fontos pillére lehet egyrészt a bűnözés megelőző építkezés szempontjainak a figyelembe vétele, másrészt a kórház bemenő kritikus anyagáramainak számbavétele, vizsgálata, ellenőrzése.
3. A szakirodalom rendszerezése alapján **először mutattam be**, hogy az ubikviter elterjedésű, *Pseudomonas aeruginosa* baktérium fertőtlenítő szerekkel szembeni nagyfokú ellenállóképessége, tápanyagok iránti igénytelensége, az antibiotikumokkal szemben mutatott multirezisztenciája, az ún. átadható antibiotikum rezisztenciára való kiemelkedő hajlama, exotoxin-A termelő és biofilm képző képessége, környezetből való egyszerű izolálhatósága és viszonylag veszélytelen laboratóriumi tenyésztetősége miatt a modern biológiai ágens fejlesztés számos igényét kielégítő mikroorganizmusává válhat.
4. 28 környezeti *Pseudomonas aeruginosa* törzssel végzett saját in vitro kísérleteim eredményeinek értékelése alapján **Magyarországon először szolgáltatam alapadatokat** arra vonatkozólag, hogy a kórházaktól

földrajzilag távol eső, de a kórházakba az emberek által bármikor bevihető, környezetből izolálható *Pseudomonas aeruginosa* baktériumok antibiotikum rezisztenciája kiterjedhet a gyógykezelésre használt *Pseudomonas*-ellenes szerekre is, sőt közöttük multirezisztens változatok is előfordulhatnak. Így ezek a környezeti törzsek rezervoárt jelenthetnek az esetleges bioterror-támadások áldozatainak túlélési esélyeit jelentősen lerontó, nozokomiális fertőzésekben lényeges kóroki tényezőként szereplő klinikai *Pseudomonas aeruginosa* változatok számára.

7. ÖSSZEVONT KÖVETKEZTETÉSEK, AJÁNLÁSOK

A bioterrorizmus elleni teljes körű védelemet nem lehet kialakítani, de törekedni kell annak megelőzésére, az esetleges hatások csökkentésére. Ezen a területen az egyéni akciók eleve kudarcra vannak ítélve: sikeres veszélyhelyzet-kezelést csak a jól képzett és felszerelt, összehangolt működésű, megfelelő létszámú és magas fokú szakmai ismeretekkel rendelkező szak-apparátusok (katasztrófavédelemi, rendőrségi, határőrizeti, honvédségi, humán,- állat- és növényegészségügyi, járványügyi, élelmiszeripari, környezetvédelmi, gyógyszeripari, stb.) és speciális infrastruktúra okszerű, igen költséges használata biztosíthatja. A védekezés speciális, bármikor gördülékenyen összehangolható rendszerének az ország teherbíró képességével és fenyegetettségével arányos kialakítása, jogszabályi és költségvetési hátterének, szakember ellátásának biztosítása, a lakosság tájékoztatása a várható veszélyről és a hatás minimalizálhatóságáról, mind-mind politikai döntésre váró feladat.

Az értekezésben foglalt információk, megállapítások, laboratóriumi mérésekkel megszerzett adatok elsősorban azoknak a szakembereknek szolgálhat további tervezési útmutatóként, akik a biológiai fegyverek alkalmazásának megakadályozását, ill. ezek felhasználásának hatásait csökkenteni hivatott munkakörökben dolgoznak a rendvédelmi szerveknél vagy az orvosi, közegészségügyi, népegészségügyi, jogi, műszaki területeken.

8. IRODALOMJEGYZÉK

1. Faludi, G. (1998): A biológiai fegyver jelentőségének megváltozása. *Honvédervos*, 50 (1):37-70.
2. Szakács, Á. (2001): A tömegpusztító fegyverek nemzetközi ellenőrzésének főbb állomásai és lehetséges szakmai feladatai.
<http://www.zmne.hu/tanszekek/vegyl/index.html>
3. Faludi, G. (2001): A bioterrorizmus. *Bolyai Szemle*, 10 (4)
4. Halász, L., Solymárné Szőcs, A. és Solymosi J. (2001): A biológiai és a vegyi fegyverek leszerelésének ellenőrzése (verifikációja) *Hadtudomány*, 11 (1)
5. www.opbw.org/convention/btwcsp.html (2004)
6. <http://projects.sipri.se/cbw/docs/bw-btwc-rat.html> (2004)
7. Solymárné Szőcs, A. (2003): A biológiai veszély elleni védelem politikai eszközei. *Új Honvédségi Szemle*, 58 (10):12-22.
8. Bedros, J.R., S. Szoboszlay and B. Kriszt. (2004): Bioterrorism – are we ready to face it? In the shadow of facts and presumptions. First part: Introduction. *Academic and Applied Research in Military Science* 3 (5): megjelenés alatt.
9. Graysmith, R. (2004): *Amirithrax – The Hunt for the Anthrax Killer*, Jave Books, New York, 496 p.
10. <http://cns.miiis.edu/research/cbw/possess.htm> (2004)
11. <http://www.australiagroup.net/en/agpart.htm> (2004)
12. http://www.australiagroup.net/en/control_list (2004)
13. Bökönyi, I. (2002): Gondolatok a terrorizmusról. A magyarországi terrorizmus jellemzői, a terrorizmus elleni állami, társadalmi fellépés egyes aktuális kérdései. *Belügyi Szemle*, (6-7): 139-155.
14. Hoffmann, I. és Tatár, A. (2004): Terrorizmus és katasztrófavédelem. *Belügyi Szemle*, (7-8): 85-98.
15. Réti, E. (2002): A XXI. század nagy kihívása: a terrorizmus. *Belügyi Szemle*, (6-7): 58-68.
16. FM 8-9 NATO Handbook on medical aspects of NBC defensive operations AmedP-6(B).Part II. <http://www.fas.org/nuke/guide/usa/doctrine/dod/fm8-9/2toc.htm>
17. Bedros, J.R. (2003): A biológiai fegyver és veszélyei. *Katasztrófavédelem*, 10, 9-10.
18. Bedros, J.R. and L. Halmy (2000): Past and future in health care of Hungarian Ministry of Interior. *The 7th International Conference on System Science in Health Care*, Budapest, 29 May- 2 June, 2000, Book of Abstracts
19. Halmy, L., és Bedros, J.R. (2004): A Belügyminisztérium és irányított szerveinek egészségügyi helyzete és az ebből adódó életmód módosítási feladatok. A *BM Központi Kórház és Intézményei fennállásának 55. évfordulója alkalmából rendezett Jubileumi Tudományos Kongresszus*, Budapest, BM Duna Palota, 2004. november 18-20. Előadások Kivonatainak Gyűjteménye, p.25.
20. Nestle, M. (2004): *Safe food, bacteria, biotechnology and bioterrorism*. University of California Press, Berkley, Los Angeles, London, pp. 264.
21. Braun, Zs. (2002): A nemzetközi terrorizmus kihívásai. *Belügyi Szemle*, (6-7): 104-126.
22. <http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/2147204.stm> (2004)
23. Holms, J. and T. Burke (2001): *Terrorism, today's biggest threat to freedom*. Kensington Publishing Corp., New York, 303 p.
24. Juhász, L. és Huszár, A. (2004): Biohalál és bioetika
<http://visz.rsoe.hu/tudastar/biohalal.htm>

25. Ferwagner, P. Á., Komár, K. és Szélinger, B. (2003): Terrorista szervezetek lexikona. Maxim Könyvkiadó, Szeged, pp.58.
26. Turnbullard, W. and P. Abhayarante (2003): 2002 WMD Terrorism Chronology: Incidents Involving Sub-National Actors and Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Materials. Center for Nonproliferation Studies <http://cns.miis.edu>
27. Cameron, G., J. Pate, D. McCanley and L. DeFazio(2000): 1999 WMD Terrorism Chronology: Incidents Involving Sub-National Actors and Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear Materials. The Nonproliferation Review. 7 (2):26 p.
28. Pate, J., G. Ackerman and K. Mc Cloud (2001): 2000 WMD Terrorism Chronology: Incidents Involving Sug-National Actors and Chemical, Biological, Radiological or Nuclear Materials. CNS Reports. <http://cns.miis.edu/pubs/reports/cbrn2k.htm>
29. Dolnik, A. and J. Pate (2002): 2001 WMD Terrorism Chronology. CNS Reports. <http://cns.miis.edu/pubs/reports/cbrn2k1.htm>
30. <http://hem.passagen.se/jan.olofsson/biowarfare/history/rajneeshee.html> (2004)
31. Bacteriological warfare. A major threat to North America.What you and your family can do devensively befor and after. A civil Defence Manuel. <http://www.uhuh.com/reports/harris/book.htm>(2004)
32. Solymárné Szöcs, A.: Miért pont lépfene? http://www.zmne.hu/tanszekek/vegyl/docs/fiatkut/SzA_0112_1.htm(2004)
33. Macinnis, J., P. C. Newman, P. Benchley, T. Homer-Dixon and D. R. Williams (2002): Surviving terrorism. Deep Anchor Press, Toronto, Canada, 129 p.
34. Biokémiai vegyszerek és reagensek az élettudományok kutatásához 2000-2001. Budapest, 2000, 2834 p., www.sigmaaldrich.com
35. Vegyi fegyverek Európában. <http://www6.online.rtlklub.hu/hirek/?id=0404108100>
36. Barker, J. (2004): The No-nonsense Guide to terrorism. New Internationalist Publications, Oxford, Toronto, pp.116.
37. Gergely, G. A. (2004): Fürdőruha helyett szkafander. Az olimpián vizsgázik a magyarok biolaboratóriuma. Népszabadság, 2004.08.14. pp. 3.
38. Bedros J.R. (2003): Élőlények, mint fegyverek, avagy a láthatatlan gyilkosok. *Katasztrófavédelem*, 7, 30-31.
39. A fenyegetést komolyan kell venni. Az al-Kaida bejelentése után: terrorveszély van, de pánikra nincs ok. Népszabadság, 2004.10.04. pp. 2-3.
40. Robertson, A.G., Robertson, L.J. (1995): From asps to allegations: Biological warfare in history. *Mil.Med.*, (160): 369-373.
41. Magyar Nagylexikon. Első kötet (A-ANC) 1999. Magyar Nagylexikon Kiadó, Budapest. p. 774.
42. Bedros J. R., Kozma D., Ütő I. és Huszár A. (2004): A tuberkulózis elleni küzdelem hazai és nemzetközi jellegzetességei az Európai Unióhoz csatlakozás évében. *Közép-Európai Beszélgetések* c. könyvben megjelenés alatt. Kiadó: Institute for Environmental Develpment in Central and Eastern Europe
43. Bedros J. R., Kozma D., Ütő I. és Huszár A. (2004): A tuberkulózis elleni küzdelem hazai és nemzetközi jellegzetességei az Európai Unióhoz csatlakozás évében. *Belügyi Szemle*, megjelenés alatt.
44. Rotz, L., Khan, A.S., Lillibridge S.R., Ostroff, S.M. and Hughes, J. M. (2002). A public health assessment of potential biological terrorism agents. *Emerging Infectious Diseases*. 8 (2): 225-230.
45. Christopher, G.W., Cieslak, T.J., Pavlin, J.A. and Eitzen, E.M. (1997): Biological warfare. A historical perspective. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 278 (5): 412-417.
46. Harris, S. (1992): Japanese biological warfare research on humans: A case study of

- microbiology and ethics. *Ann. NY Acad. Sci.*, 666, 21-52.
47. Kortepeter, M. G. and Parker, G.W. (1999): Potential biological weapons threats. *Emerg. Infect. Dis.* 5, 523-527.
 48. McDade, J. E., Franz, D. (1998): Bioterrorism as a public health threat. *Emerg. Infect. Dis.* 4, 493-494.
 49. Pavlin, J. A. (1999): Epidemiology of bioterrorism. *Emerg. Infect. Dis.* 4, 528-530.
 50. Lane, H. C., La Montagne, J. and Fauci, A. S. (2001): Bioterrorism. A clear and present danger. *Nature Med.* 12, 1271-1273.
 51. Alibek, K., Handelsmann, S. (2000): Biohalál. *Ármádia Kiadó, Budapest.* p.279.
 52. Cross, T. (2001): Biological terrorism and warfare: Not sci-fi any longer. *Contemp. Pediatr.* 18, 37-54.
 53. Ongrádi, J. (2002): Mikrobiológiai hadviselés és terrorizmus. *Orvosi Hetilap.* 143 (33): 1935-1939.
 54. Dire, J.D. (2004): CBRNE- Biological Warfare agents, 39 p.
<http://www.emedicine.com/emerg/topic853.htm>
 55. Magyar Nagylexikon. Negyedik kötet (BIK-BZ) 2001. Magyar Nagylexikon Kiadó, Budapest. p. 56-57.
 56. James, E. and Lee, J.M. (2001): The production of foreign proteins from genetically modified plant cells. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 72: 127-156.
 57. Crampton, J. M., Stowell, S. L., Karras, M. and Sinden, R. E. (1999): Model systems to evaluate the use of transgenic haematophagous insects to deliver protective vaccines. *Parasitologia* 41 (1-3): 473-477.
 58. Petro, J. B., Plasse, T. R. and McNulty, J. A. (2003): Biotechnology: impact on biological warfare and biodefense. *Biosecurity and Bioterrorism* 1 (3):161-168.
 59. Kissel, T., Koneberg, R., Hilbert, A.K. and Hungerer, K. D. (1977): Microencapsulation of antigens using biodegradable polyesters: Facts and phantasies. *Behring. Inst. Mitt.* (98): 172-183
 60. Greenway, T. E., Eldridge J. H. Ludwig G., Staas, J. K., Smith, J.F. Gilley, R. M. and Michalek, S. M. (1998): Induction of protective immune responses against Venezuelan equine encephalitis (VEE) virus aerosol challenge with microencapsulated VEE virus vaccine. *Vaccine* ,16 (13):1314-1323
 61. Stephens, C. (2002): Microbiology: Breaking down biofilms. *Curr. Biol.* 12(4): 132-134
 62. Shirliff, M. E., Mader, J. T. and Camper, A.K. (2002): Molecular interactions in biofilms. *Chem. Biol.* 9(8):859-871.
 63. Block, S.M., (1999): Living nightmares: Biological threats enabled by molecular biology. In: Drell, S. et al. *The New terror.* Stanford, CA : Hoover Inst. Press, p. 39-75.
 64. Szoboszlay, S., Solymosi, J. and Kriszt, B. (2002): The biodegradation of hydrocarbon compounds concerning to environmental safety. *Academic and Applied Research in Military Science.* 1 (1): 103-116.
 65. Atlas, R.M. (2002): Bioterrorism: the ASM response. *ASM News*, 68, 117-121.
 66. Huszár, A. (2001): A bioetika katonai vonatkozásai és a nem halálos fegyverek.
<http://www.zmka.hu/tanszettek/ehc/konferencia/april2001/huszar1.html>
 67. Kovács, F., Szántai, K. és Bedros, J.R. ((1997): Változó egészségügy. Az egészségügyről szóló törvényjavaslatról. *Belügyi Szemle*, 1997. december, p.50-60.
 68. Bedros J.R. (2004): Tévhít-e, avagy jogos a félelem: élőlények, mint láthatatlan gyilkosok. <http://www.zmne.hu/tanszettek/vegylforum.htm>
 69. Bedros J.R. (2004): A bioterrorizmus eszköze, a ricin. A ricin mérgezés.
<http://www.zmne.hu/tanszettek/vegylforum.htm>
 70. Milch, H. (2002): A tularémia differenciál diagnózisa. *Orvosi Hetilap.* 143 (8): 422-423.
 71. Szabó, M. (2002): Antibiotikum rezisztens Salmonella-típusok izolálása kereskedelmi

- forgalomból származó darált húsokból. Orvosi Hetilap 143 (10): 523.
72. Nemirov, K., Vapalahti, O., Lundkvist, A., Golovjova, I., Plyusnina, A. and Niemmimaa (1999): Isolation and characterisation of Dobrava hantavirus in the striped field mouse (*Apodemus agrarius*) in Estonia. *J. Gen. Virol* 80:371-379
 73. Zajácz, M. (2003): A botulinum A-toxin alkalmazásáról. *Orvosi Hetilap*. 144 (18): 837-842.
 74. Büchen-Osmond, C. (2001): Taxonomy and classification of viruses. *Manuel of clinical microbiology*, 8th edition. American Society for Microbiology. www.ictvdb.rothamsted.ac.uk/Ictv/ICD-10.htm
 75. Borio, L., Inglesby, T. Peters, C. J., Schmaljohn, A. L. and many others (2002): Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. *The Journal of the American Medical Association*. 287 (18): 2391-2405.
 76. Richtlinie 2000/54/EG DES EUROPAISCHEN PARLAMENTES UND DES RATES vom 18. September 2000 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit. www.sidiblume.de
 77. Berencsi, Gy. (2002): A katasztrófavédelem és az emberi jogok konfliktusa. *Orvostovábbképző Szemle*, IX. (10): 37-40
 78. World Health Organization, Health aspects of chemical and biological weapons: Report of WHO group of consultants, Geneva, 1970.
 79. List of biological agents for export control, dated June 2004. www.australiagroup.net
 80. NATO Handbook on Medical Aspects of NBC Defensive Operations AmedP-6(B), Part II-Biological, Annex A Medical classification of potential biological warfare agents, Table A-I. Potential Biological Agents, downloaded July 2004. www.fas.org
 81. Rotz, L. D., Khan, A. S., Lillibridge, S. R., Ostroff, S. M. and Hughes, J. M (2002): Public health assessment of potential biological terrorism agents. *Emerging Infectious Diseases*, 8 (2): 225-230.
 82. Bedros J.R. (2004): Növényekre és állatokra ható kórokozók, mint a biológiai terrorizmus eszközei. <http://www.zmne.hu/tenszekek/vegyl/forum.htm>
 83. Bedros J.R., S. Szoboszlai and B. Kriszt (2004): Bioterrorism – are we ready to face it? In the shadow of facts and presumptions. Second part: Blasting microbes. *Academic and Applied Research in Military Science* 4 (1): megjelenés alatt.
 84. NATO Handbook on the Medical Aspects of NBC Defensive Operations, AmedP-6(B), Part II- Biological, 1996.
 85. Burrows, W. D. and Renner, S.E. (1999): Biological warfare agents as threats to potable water. *Environmental Health Perspectives*, 107 (12). <http://ehp.niehs.nih.gov/members/1999>
 86. Kétyi, I. (2002): *Bacillus anthracis*-fertőzések. *Orvosi Hetilap*, 143(37): 2159.
 87. Bartlett, J. G. (1999): Applying lessons learned from anthrax case history to other scenarios. *Emerg. Infect. Dis.*, 5, 561-563.
 88. Tompa, A. (2002): Biohaború baktériumokkal. *Orvostovábbképző Szemle*. IX. (10): 19-27.
 89. Dési, I. (2002): Bioterrorista támadás fenyegetés az USA élelmiszerellátása ellen, a CDC szerepe. *Orvosi Hetilap*. 143, (38): 2209-2211
 90. Bedros J.R. (2004): A feketehimlő, mint a biológiai hadviselés fegyvere <http://www.zmne.hu/tenszekek/vegyl/forum.htm>
 91. Berencsi, Gy. (2002): Biohaború vírusokkal. *Kommentár Orvostovábbképző Szemle*. IX. (10):30-40.
 92. Henderson, D.D., Inglesby, T.V., Bartlett, J.G., Ascher, M.S., Eitzen, E., Jahrlig, P.B., et al. for the Working Group on Civilian Biodefense (1999): Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*, 281: 2127-2137.

93. <http://www.origo.hu/print/tudomany/elet/20041012halalos.html>
94. United Nations, Chemical and bacteriological (biological) weapons and the effects of their possible use: Report of the Secretary General, New York, 1969.
95. UN Office of Disarmament Affairs, compilation of declarations of information by BWC States Parties in accordance with the extended confidence-building measures agreed at the Third Review Conference, DDA/4-92/BW3 plus Add.1, Add.2. and Add.3, data from Section 2, Past offensive biological R and D programmes, of Form F as filed by Canada, France, Russian Federation, UK and USA in 1992.
96. Australia Group document AG/Dec92/BW/Chair/30. dated June 1992
97. Centers for Disease Control and Prevention: Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2000, 49 (No.RR-4): 1-14.
98. Ad Hoc Group of the States Parties to the Convention on the Prohibition, Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on their Destruction, document BWC/AD HOC GROUP/56-2, at pp. 465-466, which is in Annex A of the Chairman's Composite Text for the BWC Protocol.
99. The Nottingham Trent University, Department of Life Sciences: Categorisation of pathogenic viruses for microbiological work. Adapted by S.J. Hammonds from ACDP (1995, 1998, 2000) Categorization of biological agents according to hazard, HSE Books, September 2000.
100. Lightfoot, N.F. (2003): Bacteria of potential health concern. In: Heterotrophic Plate Counts of Drinking-water Safety. Edited by J. Bartram, J. Cotruvo, M. Exner, C. Fricker, A. Glasmacher. World Health Organization. IWA Publishing, UK. P.62-79.
101. Tolan, R. W. and Whitner, M.L. (2004): Viral hemorrhagic fevers. <http://www.emedicine.com/PED/topic2406.htm>
102. Inglesby, T.V., Henderson, D.A., Bartlett, J.G., Asher, M.S., Eitzen, E., Friedlander, A., M., et al. for the Working Group on Civilian Biodefense (1999): Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. JAMA, 281: 1735-1745
103. Inglesby, T.V., Dennis, D.T., Henderson, D.A., Bartlett, J.G., Asher, M.S., Eitzen, E., et al. for the Working Group on Civilian Biodefense (2000): Plague as a biological weapon: medical and public health management. JAMA, 283:2281-2290.
104. Arnon, S.A., Schecter R., Inglesby, T.V., Henderson, D.A., Bartlett, J.G., Ascher, M.S., et al. for the Working Group on Civilian Biodefense (2001): Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. JAMA, 285: 1059-1070.
105. Dennis, D.T., Inglesby, T.V., Henderson, D.A., Bartlett, J.G., Ascher, M.S., Eitzen, E., et al. for the Working Group on Civilian Biodefense (2001): Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. JAMA, 285:2763-2773.
106. Korinek, L. és Hima, T. (1995): Az építészeti bűnmegelőzés. I. és II. rész. Falu, város, régió, (1-2.):15-19 és (4-5):47-52.
107. Huszár, A. (2001): A távfelderítés szerepe a biológiai hadviselésben. <http://www.zmka.hu/tanszettek/ech/konferencia/april2001/huszar2.html>
108. Bíró S., Hornok L., Kevei F., Kucsera J., Maráz A., Pesti M., Szűcs Gy. és Vágvölgyi Cs. (2001): Általános mikrobiológia, Dialóg Campus Kiadó, Budapest-Pécs, 308 p.
109. Losonczy, Gy. és Szalka, A. (szerk) (2001): A klinikai epidemiológia alapjai. A nosocomialis fertőzések járványtana. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1027 p.
110. Shultz, M. J., A. W. Rijneveld, S. Florquins, P. Speelman, S. J. H. Deventer and T. Poll (2001): Impairment of host defence by exotoxin A in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in mice. J. Med. Microbiol. 50: 822-827.
111. Orosi, P. és A. Farkas (1997): Nosocomialis pneumonia. Kórház című folyóirat.

www.hospital-fed.hu/pneumonia.

112. Jasmine, M. M., Ch. H. Marston, T. Popovic, R. S. Weyant and F. C. Tenover (2002): Antimicrobial susceptibility testing of *Bacillus anthracis*: comparison of results obtained by using the National Committee for Clinical Laboratory Standards broth microdilution reference and etest agar gradient diffusion methods. *Journal of Clinical Microbiology*, 40 (6): 1902-1907.
113. Konkoly Thege, M. (2003): Hiperrezisztens *Pseudomonas aeruginosa*: a postantibiotikum éra előhírnöke. *Infektológia és klinikai mikrobiológia*, 10. (3):89-91.
114. Filetóth, Zs. (1995): A *Pseudomonas aeruginosa* okozta infekciók gyakorlati jelentősége az intenzív osztályokon, *Infektológia és klinikai mikrobiológia*, 2. (4):146-149.
115. Gergely, L. (szerk) (2003): Orvosi mikrobiológia, egyetemi tankönyv, második, átdolgozott kiadás. Alliter Kiadói és Oktatásfejlesztő Alapítvány, Budapest, p.205
116. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology Volume One (2001): The Archaea and the Deeply Branching and Phototrophic Bacteria With contributions by numerous experts, Editor-in-chief: Garrity, George M. Boone, David R.; Castenholz, Richard W. 721 p.
117. Kriszt, B., Szoboszlai, S. és Dobolyi, Cs. (1996): A *Streptomyces nitrosporeus* N₂O termelésének (aerob denitrifikáció) vizsgálata. *Agrokémia és Talajtan* 45 (3-4): 315-326.
118. Gessard, C. (1882): Sur les colorations bleue et verte des linges à pansements. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Séances De l'Academie des Sciences*, 94, 636-638.
119. Grobe, S., Wingender, J. and Truper, H. G. (1995): Characterization of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from technical water systems. *J. Appl. Bacteriol.* 79, 94-102.
120. Ferguson, M. W., Maxwell, J. A., Vincent, T. S., Silva J. and Olson J. C. (2001): Comparison of the *exoS* gene and protein expression in soil and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and Immunity* 69 (4): 2198-2210. p.
121. Némedi, L., Jánossy, L., Andrik, P. és Kádár, M. (1998): Közegészségügyi környezetbakteriológia. In: Andrik et al. (1998): *Környezetbakteriológia*. 2. (bővített) kiadás. Budapest, p. 149-247
122. Béládi, I., Kétyi, I., Nász, I. és Váczi, L. (1983): *Orvosi mikrobiológia – immunitástan – parazitológia*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 542 p.
123. Morrison, A. J. and Wemz, R. P. (1984): Epidemiology of infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev. Infect. Dis.* 6(Suppl), 627-642.
124. Farmer, J.J., Weinstein, R. A. et al. (1982): Hospital outbreaks caused by *Pseudomonas aeruginosa*: importance of serogroup O11. *J. Clin. Microbiol.* 1982, 16, 266-270.
125. Jarvis, W. R., and Martone, W. J. (1992): Predominant pathogens in hospital infections, *J. Antimicrob. Chemother.* 29(SupplA)19-24. p. In: Konkoly Thege, M. (2003): *Hiperrezisztens Pseudomonas aeruginosa: a postantibiotikum éra előhírnöke*. *Infektológia és klinikai mikrobiológia*, *Infektológia és klinikai mikrobiológia*, 10. (3):89-91. p.
126. Madigan, M. T. (2000): Prokaryotic Diversity: Bacteria. In: *Brock Biology of Microorganisms*. Edited by Madigan, M. T., J. M. Martinko and J. Parker, Prentice-Hall International, London, 453-544. p.
127. Diekema, D.J., Pfaller, M.A., Jones, R.N., et al. (1999): Survey of blood-stream infections due to Gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin. Inf. Dis.* 595-607 p.
128. Govan, J.R. and Deretic (1996): Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiological Reviews* 60(3):359-574.
129. Hirakata, Y., N. Furuya, K. Tateda, M. Kaku and K. Yamaguchi (1993): In vivo

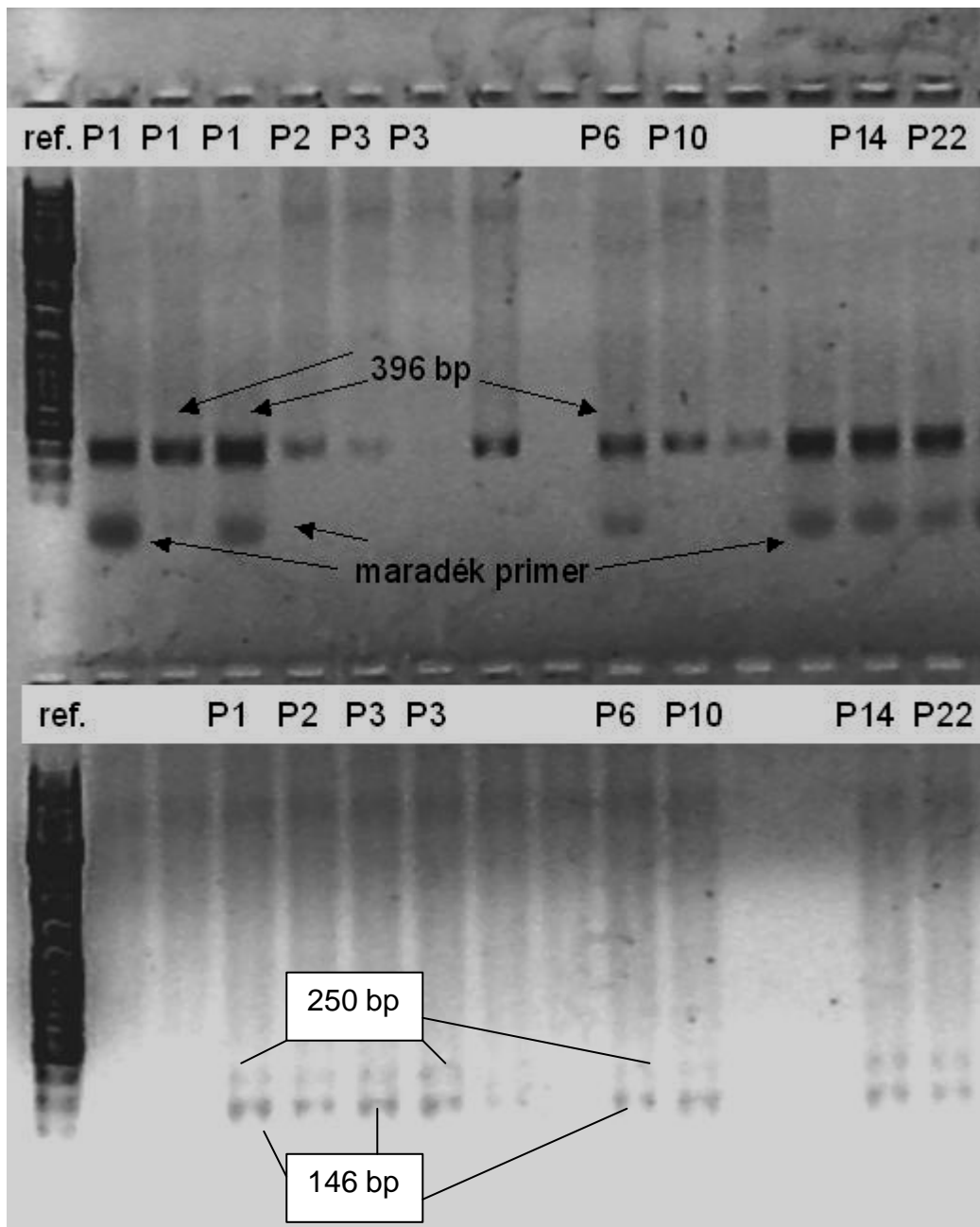
- production of exotoxinA and its role in endogenous *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in mice. *Infect. Immun.* 61 (6): 2468-2473.
130. Matsumoto, T., K. Tateda, S. Miyazaki, N. Furuya, A. Ohno, Y. Ishii, Y. Hirakata and K. Yamaguchi (1999): Effect of anti-flagellar human monoclonal antibody on gut-derived *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in mice. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 6 (4): 537-541.
 131. Török, G., Szoboszlai, S., Kriszt, B. és Rúzs-Molnár, S. (1996): Szénhidrogének stimulált biodegradációja. MTA Általános Mikrobiológiai Bizottsága Előadói ülése, Budapest, Magyar Tudományos Akadémia Székháza, 1996. 02. 21.
 132. Khan, A. A. and C. E. Cerniglia (1994): Detection of *Pseudomonas aeruginosa* from clinical environmental samples by amplification of the exotoxinA gene using PCR. *Appl. Environ. Microbiol.* 60 (10): 3739-3745.
 133. Somerville, G., Mikoryak, C. A. and Reitzer, L. (1999): Physiological characterization of *Pseudomonas aeruginosa* during exotoxinA synthesis: glutamate, iron, limitation, and aconitase activity. *Journal of Bacteriology* 181 (4): 1072-1078.
 134. Martinko, J. M. (2000): Host-parasite relationship. In: *Brock Biology of Microorganisms*. Edited by Madigan, M. T., J. M. Martinko and J. Parker. Ninth Edition. Prentice-Hall International, London, p. 773-800.
 135. Martinko, J. M. (2000): Microbial growth control. In: *Brock Biology of Microorganisms*. Edited by Madigan, M. T., J. M. Martinko and J. Parker. Ninth Edition. Prentice-Hall International, London, p. 740-772.
 136. Wieland, C. W., B. Siegmund, G. Senaldi, M. L. Vasil, Ch. A. Dinarello and G. Fantuzzi (2002): Pulmonary inflammation induced by *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide, phospholipase C, and exotoxinA: role of interferon regulatory factor 1. *Infection and Immunity*, 70 (3): 1352-1358.
 137. Gordon, V. M., A. Rehemtulla and S. H. Leppla (1997): A role for PACE4 in the proteolytic activation of anthrax toxin protective antigen. *Infection and Immunity* 65 (8): 3370-3375.
 138. Faludi, G., Békési, L., Barabás, K. és Halász, L. (1999): A toxinok, mint biológiai harcanyagok, *Honvédeorvos* 51 (4): 192-223.
 139. Arakawa, Y., I. Yasuyoshi, M. Nagasawa, N. Shibata, Y. Doi, K. Shibayama, T. Yagi and T. Kurata (2000): Trends in antimicrobial-drug resistance in Japan. *International update. Emerging Infections Diseases* 6:572-575.
 140. Hartman, M., Szoboszlai, S. és Kriszt, B. (1995): Biogazdák által alkalmazott növényi kivonatok értékelése laboratóriumi körülmények között. *Növényvédelem* 31(2): 59-65.
 141. Pellett, S., D. V. Bigley and D. J. Grimes (1983): Distribution of *Pseudomonas aeruginosa* in a riverine ecosystem. *Appl. Environ. Microbiol.* 45: 328-332.
 142. Leitao, J. H., T. Alvim and L. Sa-Correia (1996): Ribotyping of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients and water springs and genome fingerprinting of variants concerning mucoidy. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 13: 287-292.
 143. Shirkot, C. K., P. Shirkot and K. G. Gupta (1994): Isolation from soil and growth characterization of the tetramethylthiuram disulphide (TMTD) degrading strain of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Environ. Sci. Health* 29: 605-614.
 144. Iswandi, A., P. Bossier, J. Vandenbeeke and Verstraete (1987): Relation between soil microbial activity and the effect of seed inoculation with the rhizopseudomonad strain 7NSK2 on plant growth. *Biol. Fertil. Soils.* 3: 147-151.
 145. Tomlinson, D. L. (1985): Spoilage of stored onion (*Allium cepa* L. var. *cepa*) by *Pseudomonas aeruginosa* (Schroeter) Migula in lowland Papua New Guinea. *Trop. Pest Manage.* 31: 214-216.
 146. Ridgway, H.F., J. Safarik, D. Phipps, P. Carl and D. Clark (1990): Identification and

- catabolic activity of well-derived gasoline-degrading bacteria from a contaminated aquifer. *Applied and Environmental Microbiology* 56(11): 3565-3575.
147. Foght, J. M., D.W.S. Westlake, W. M. Johnson and H. F. Ridgway (1996): Environmental gasoline-utilising isolates of *Pseudomonas aeruginosa* are taxonomically indistinguishable by chemotaxic and molecular methods. *Microbiology* 142: 2333-2340.
 148. Houghton, J. E. and M. S. Shanley (1994): Catabolic potential of Pseudomonads: a regulatory perspective. In: *Biological degradation and bioremediation of toxic chemicals*. Edited by G. R. Chaudhry, Chapman and Hall, London, p. 11-32.
 149. Al-Hadhrami, M. N., H. M. Lappin-Scott and P. J. Fisher (1997): Studies on the biodegradation of three groups of pure n-alkanes in the presence of molasses and mineral fertilizer by *Pseudomonas aeruginosa*. *Marine Pollution Bulletin*, 34 (11): 969-974.
 150. Chayabutra, Ch. and L. Kwang Ju (2000): Degradation of n-hexadecane and its metabolites by *Pseudomonas aeruginosa* under microaerobic and anaerobic denitrifying conditions. *Applied and Environmental Microbiology* 66 (2): 493-498.
 151. Eriksson, M., J. O. Ka and W. W. Mohn (2001): Effects of low temperature and freeze-thaw cycles on hydrocarbon biodegradation in arctic tundra soil. *Applied and Environmental Microbiology* 67 (11): 5107-5112.
 152. Mishra, S., J. Jyot, R. C. Kuhad and B. Lal (2001): Evaluation of inoculum addition to stimulate in situ bioremediation of oily-sludge contaminated soil. *Applied and Environmental Microbiology* 67 (4): 1675-1681.
 153. Wolf, M. and R. Bachofen (1991): Microbial degradation for bitumen matrix used in nuclear waste depositories. *Naturwissenschaften* 78, 414-417..
 154. Selifonov S. A., M. Grifoll, R. W. Eaton and P. J. Chapman (1996): Oxidation of naphthoaromatic and methyl-substituted aromatic compounds by naphthalene 1,2 dioxygenase. *Applied and Environmental Microbiology* 62 (2): 507-514.
 155. Selifonov, S. A., P. J. Chapman, J. A. Akkerman, J. E. Gurst, J. M. Bortiatynski, M. A. Nanny and P. G. Hatcher (1998): Use of ¹³C nuclear magnetic resonance to assess fossil fuel biodegradation: fate of [1-¹³C] acentaphthene in creosote polycyclic aromatic compound mixtures degraded by bacteria. *Applied and Environmental Microbiology* 64(4): 1447-1453.
 156. Kanaly, R. A. and S. Harayama (2000): Biodegradation of high-molecular-weight polycyclic aromatic hydrocarbons by bacteria. *Journal of Bacteriology* 182 (8): 2059-2067.
 157. Tsoi, T. V., E. G. Plotnikova, J. R. Cole, W. F. Guerin, M. Bagdasarian and J. M. Tiedje (1999): Cloning, expression and nucleotide sequence of the *Pseudomonas aeruginosa* 142 ohb genes coding for oxygenolytic ortho dehalogenation of halobenzoates. *Applied and Environmental Microbiology* 65 (5): 2151-2162.
 158. Verce, M. F., R. L. Ulrich and D. L. Freedman (2000): Characterization of an isolate that uses vinyl chloride as a growth substrate under aerobic conditions. *Applied and Environmental Microbiology* 66 (8): 3535-3542.
 159. Loosdrecht, M. C. M., J. Lyklema, W. Norde and J. B. Zehnder (1990): Influence of interfaces on microbial activity. *Microbiol. Rev.* 54: 75-87.
 160. Sikkema, J., J. A. M. deBont and B. Poolman (1995): Mechanism of membrane toxicity of hydrocarbons. *Microbiological Reviews*. 59(2): 201-222.
 161. Orsovai, I. (1999): A bányászat és a hulladékéltelvezés földtani összefüggései. In: *Humánökológia*. Szerkesztette: Nánási Irén. Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest. p. 205-240.
 162. Newby, D. T., I. L. Pepper and R. A. Maier (2000): Microbial transport. In: *Environmental Microbiology*. Edited by R. M. Maier, I. L. Pepper and Ch. P. Gerba. Academic Press, New York. p. 147-175.

163. Dyke, M. I. van, H. Lee and J. T. Trevors (1991): Applications of microbial surfactants. *Biotech. Adv.* 9: 241-252.
164. Scheibenbogen, K., R.G. Zytner, H. Lee and J.T. Trevors (1994): Enhanced removal of selected hydrocarbons from soil by *Pseudomonas aeruginosa* UG2 biosurfactants and some chemical surfactants. *J. Chem. Techn. Biotechnol.* 59: 53-59
165. Bai, G., M.L. Brusseau and R.M. Miller (1997): Biosurfactant-enhanced removal of hydrocarbon from soil. *J. Contam. Hydrol.* 25:157-170.
166. Desai, J. D. and Banat, I. M. (1997): Microbial production of surfactants and their commercial potential. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 47-64. p.
167. Holden, P. A., M. G. LaMontagne, A. K. Bruce, W. G. Miller and S. E. Lindow (2002): Assessing the role of *Pseudomonas aeruginosa* surface-active gene expression in hexadecane biodegradation in sand. *Applied and Environmental Microbiology.* 68(5): 2509-2518.
168. Iwabuchi, N., M. Sunairi, M. Urai, Ch. Itoh, H. Anzai, M. Nakajima and S. Harayama (2002): Extracellular polysaccharides of *Rhodococcus rhodochrous* S-2 stimulate the degradation of aromatic components in crude oil by indigenous marine bacteria. *Applied and Environmental Microbiology* 68(5): 2337-2343.
169. Elkins, J. G., Hassett, D. J., Stewart, Ph. S., Schweizer H. P. and McDermott T. R. (1999): Protective role of catalase in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm resistance to hydrogen peroxide. *Applied and Environmental Microbiology* 65(10): 4594-4600.
170. Elasri, M. O. and Miller, R. V. (1999): Study of response of a biofilm bacterial community to UV radiation. *Applied and Environmental Microbiology* 65(5): 2025-2031.
171. Römling, U., J. Wingender, H. Muller and B. Tümmler (1994): A major *Pseudomonas aeruginosa* clone common to patients and aquatic habitats. *Appl. Environ. Microbiol.* 60: 1734-1738.
172. Morgan, J. A. W., N. F. Bellingham, C. Wintstanley, M. A. Ousley, C. A. Hart and J. R. Saunders (1999): Comparison of flagellin genes from clinical and environmental *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Applied and Environmental Microbiology* 65 (3): 1175-1179.
173. Fürst, Zs. szerk.(2004): *Farmakológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest*, p (925-986.
174. Borvendég, J., Váradi, A. (2002): *Hatóanyagok, készítmények, terápia, Melinda Kiadó és Reklámügynökség, Budapest*, 648 p.
175. Láng, I. (2003): *Környezetbiztonság és katasztrófavédelem, Ma & Holnap* 3 (1).
176. Ludwig, E. (2001): Fokozódó bakteriális rezisztencia (Súlyos, valódi probléma vagy az újabb és újabb antibiotikumok előállítását indokoló "slogen"), *Gyógyszereink* 51 (2): 60-68.
177. Barcs, I. (2001): Rezisztencia problémák – probléma baktériumok, *Infektológia és klinikai mikrobiológia*, 8 (2): 68-74. p.
178. Anderson, D. (1999): Fitness costs of resistance and genetic compensation. *Clin. Microbiol. Infect.* 5 (Suppl. 3.) :22
179. Arruda, E. A. G. et al. (1999): Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. In: Barcs, I. (2001): *Rezisztencia problémák – probléma baktériumok, Infektológia és klinikai mikrobiológia*, 8 (2): 68-74.
180. Juhászné Kaszanyitzky, É. (2003): Az antibiotikum rezisztencia mechanizmusok ismeretének gyakorlati jelentősége, a *Staphylococcusok* rezisztenciája. *Doktori értekezés tézisei, Országos Állategészségügyi Intézet, Budapest* 19 p.
181. Li, X. Z., Zhang, L. and Poole, K. (2000): Interplay between the MexA-MexB-OprM multidrug efflux system and the outer membrane barrier in the multiple antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000. 45, 433-436.
182. Livermore, D. M. (2002): Multiple mechanisms of antimicrobial resistance is

- Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin. Inf. Dis., 2002. 34. 634-640. p.
183. Apleton, Amanda (2001): Bacterial resistance- A worldwide problem. Clinical Laboratory International Vol. 25 (4): p. 22-23.
 184. Bajó, G., Barcs I. (2000): Automatised antimicrobiological assay. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2 (Suppl. 1): 526-534.
 185. Kemme J. A., Sloos J. H., et al. (1997): Rapid screening of strain identity by the use of automated antibiogram reading combined with cluster analysis. In: IMBEM IV, Fourth International Meeting on Bacterial Epidemiological Markers, Elsinore, Denmark 10-13 Proceedings, 61. p.
 186. Baquero, F. (1990): European standards for antibiotic susceptibility testing: towards a theoretical consensus. In: Barcs István, dr. (2001): Rezisztencia problémák–probléma baktériumok, Infektológia és klinikai mikrobiológia, VIII. évf. 2. szám, 2001. június, 68-74. p.
 187. BIOMÉRIEUX (1996): Technical guide. Identification and susceptibility testing. Manual methods. Marcy-I' Etoile, France, 235 p.
 188. Bergan, T. (1992): Human and animal – pathogenic members of the genus *Pseudomonas*. In: The Prokaryotes. A handbook on Habitats, Isolation and Identification of Bacteria. Vol.II. Edited by M. P. Starr, H. Stolp, H. G. Trüper, A. Balows and H. G. Schlegel. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. p. 666-700.
 189. NCCLS (2000): Disk Diffusion. Supplemental tables. M100-S10(M2). National Committee for Clinical Laboratory Standards. Suite, Wayne, Pennsylvania, USA. 42 p.
 190. NCCLS (2001): Zone diameter interpretive standards. NCCLS global information supplement, 21(1): 40-71. p.

MELLÉKLET



Néhány környezeti mintából izolált *Pseudomonas aeruginosa* törzs (P22, P16, P10, P6, P3, P2, P1) Exotoxin A termeléséért felelős 396-bp hosszúságú génszakaszának amplifikációja (felső sor) és a *PvuI*. enzimmel végzett ellenőrző hasítása után a gélelektroforézis hatására megjelenő 146-bp és 250-bp hosszúságú frakciói (alsó sor). (Szokványos munkaközi példány)