

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ - ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
Τομέας Φυσιολογίας Ζώων & Ανθρώπου

Το παλαιοπαθολογικό προφίλ της πορώδους υπερόστωσης ως
επιδημιολογικής έκρηξης στις κοινωνίες του πρώιμου Ολόκαινου
στον Ελλαδικό χώρο: μία βιοπολιτισμική προσέγγιση

Διδακτορική διατριβή

Ελένη Στραβοπόδη

Αθήνα 2012

Επιβλέπων Καθηγητής

Ε. Βαλάκος. Αναπληρωτής Καθηγητής Συγκριτικής Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου, Τμήμα Βιολογίας, ΕΠΚΑ

Μέλη Συμβουλευτικής Επιτροπής

Σ. Κουσουλάκος. Αναπληρωτής Καθηγητής Εμβρυολογίας, Ιστολογίας και Κυτταρολογίας, Τμήμα Βιολογίας, ΕΠΚΑ

Β. Αλεπόρου. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημικής και Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΠΚΑ

Μέλη επταμελούς επιτροπής

Ε. Βαλάκος. Αναπληρωτής Καθηγητής Συγκριτικής Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου Τμήμα Βιολογίας, ΕΠΚΑ

Σ. Κουσουλάκος. Αναπληρωτής Καθηγητής Εμβρυολογίας, Ιστολογίας και Κυτταρολογίας, Τμήμα Βιολογίας, ΕΠΚΑ

Β. Αλεπόρου. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημικής και Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΠΚΑ

Ι. Παπασιδέρη. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Κυτταρικής & Αναπτυξιακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, ΕΠΚΑ

Κ. Μωραΐτης. Λέκτορας Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΠΚΑ

Ι. Καραλή. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Περιβαλλοντικής Αρχαιολογίας Τομέας Αρχαιολογίας και Ιστορίας της Τέχνης, Φιλοσοφική Σχολή, ΕΠΚΑ

Π. Παυλάκης. Αναπληρωτής Καθηγητής Ιστορικής Γεωολογίας και Παλαιοντολογίας, Τμήμα Γεωλογίας και Γεωπεριβάλλοντος, ΕΚΠΑ

Ημερομηνία έγκρισης: 30-4-2012

Η παρούσα διατριβή δεν υποδηλώνει αναγκαστικά ότι η Επιτροπή και το Τμήμα δέχεται τη γνώμη του συγγραφέα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	
Λεξιλόγιο	
Συντμήσεις	
Κατάλογος πινάκων	

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Το Ολόκαινο.....	1
Το χρονολογικό πλαίσιο και η ταξινομική της προϊστορίας.....	1
Η βιογεωγραφία της γεωργίας και η διαλεκτική της βιοαρχαιολογίας.....	2
Η πορώδης υπερόστωση και τα cribra orbitalia στη βιοαρχαιολογία.....	5
του Ολόκαινου: το παραδοσιακό σχήμα και τα νέα δεδομένα	
Περίληψη.....	6
2. Σκοπός της διατριβής.....	7
3. Δομή της διατριβής.....	9
Περίληψη.....	12

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ιστορικό και θεωρητικό πλαίσιο στην έρευνα της πορώδους υπερόσωσης και των cribra orbitalia

1.1. Η πορώδης υπερόσωση και τα cribra orbitalia.....	13
στην παλαιοπαθολογική έρευνα	
1.2. Η εξέλιξη της έρευνας στη μικροσκοπική μελέτη οστού.....	18
1.3. Θεωρητικό πλαίσιο της σύγχρονης βιοαρχαιολογικής έρευνας.....	18
Περίληψη.....	21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Το βιοπεριβαλλοντικό σενάριο στο Ολόκαινο: νέα δεδομένα στο επιδημιολογικό σχήμα

2.1. Η μικροκλιματική ποικιλομορφία στο Ολόκαινο ως δείκτης δυναμικής.....	22
στο ανθρωπογενές περιβάλλον του Ελλαδικού χώρου	
Περίληψη.....	28
2.2. Το χρονολογικό πλαίσιο και η πολυπλοκότητα της Ελληνικής προϊστορίας.....	29
2.3. Η γενετική έρευνα: μηχανισμοί πληθυσμιακών ανακατατάξεων στον.....	31
Ελλαδικό χώρο κατά το Ολόκαινο ως συνιστώσες στην επιδημιολογική μελέτη	

Περίληψη.....	39
---------------	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Ιστολογία οστού, οργανολογία και περιορισμοί στην έρευνα παθολογίας αρχαίου οστού

3.1. Συνδετικός ιστός.....	40
3.1.1. Ίνες.....	41
3.1.1.1. Κολλαγόνες.....	41
3.1.1.2. Δικτυωτές.....	41
3.1.1.3. Ελαστικές.....	41
3.1.2. Θεμέλια ουσία	41
3.1.3. Χόνδρος.....	41
3.1.4. Οστίτης ιστός.....	42
3.1.4.1. Οστεογένεση.....	43
3.1.4.1.1. Υμενογενής οστεογένεση.....	43
3.1.4.1.1.1. Κρανιακή οστεογένεση.....	45
3.1.4.1.1.2. Ανατομία των μηνίγγων.....	47
3.1.4.1.2. Χονδρογενής οστεογένεση.....	48
3.1.4.2. Τα είδη του οστίτη ιστού.....	48
3.1.4.3. Αγγεία και νεύρα του οστίτη ιστού.....	51
3.1.4.4. Ανάπλαση οστού.....	52
Περίληψη.....	54
3.2. Στάδια εφαρμογής αναλυτικών μεθόδων παλαιοπαθολογικής μελέτης.....	55
αρχαίου οστού	
3.2.1. Σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (SEM).....	55
3.2.2. Ενδοσκόπηση.....	55
3.2.3. Μικροσκοπική ανάλυση.....	56
3.2.3.1. Μικροσκοπία.....	56
3.2.3.2. Μικροσκοπία πολωτικού φωτός.....	56
3.2.4. Άλλες τεχνικές.....	57
3.2.5. Διαγένεση.....	58
3.2.5.1. Έδαφος και νερό.....	58
3.2.5.2. Ρίζες φυτών.....	59
3.2.5.3. Αρθρώποδα.....	59
3.2.5.4. Κρύσταλλοι.....	59

Περίληψη.....	59
3.3. Εγγενείς μεθοδολογικοί περιορισμοί στην παλαιοπαθολογική έρευνα.....	60
3.3.1. Δημογραφικές παράμετροι.....	60
3.3.2. Επιδημιολογική ερμηνεία και δημογραφικό προφίλ: η θεματική.....	62
και οι ενστάσεις	
3.3.3. Χρονολόγηση οστού.....	63
Περίληψη.....	63

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Οργανόγραμμα: υλικό, μέθοδοι και αξιοπιστία

των μεθοδολογικών παραμέτρων

4.1. Οργανόγραμμα.....	64
4.1.1. Υλικό και Μέθοδοι.....	64
4.1.1.1. Υλικό.....	64
4.1.1.2. Μέθοδοι.....	67
4.1.1.2.1. Υπολογισμός του αριθμού των ατόμων.....	67
4.1.1.2.2. Εκτίμηση δημογραφικών παραμέτρων.....	68
4.1.1.2.2.1. Προσδιορισμός ηλικίας.....	68
4.1.1.2.2.2. Προσδιορισμός φύλου.....	69
4.1.1.2.3. Καταγραφή παθολογικών οστεολύσεων.....	69
4.1.1.2.4. Αξιολόγηση της επικράτησης των οστεολύσεων.....	69
4.1.1.2.5. Η αξιοπιστία του διπλού ελέγχου στο δείγμα.....	70
4.1.1.2.6. Μακροσκοπική ανάλυση.....	71
4.1.1.2.6.1. Έξω τράπεζα.....	71
4.1.1.2.6.2. Έσω τράπεζα.....	72
4.1.1.2.6.3. Cribra orbitalia.....	72
4.1.1.2.7. Ακτινολογική εξέταση.....	73
4.1.1.2.8. Σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου.....	74
4.1.1.2.9. Ενδοσκόπηση.....	74
4.1.1.2.10. Φασματοσκοπική ανάλυση.....	74
4.1.1.2.11. Μικροσκοπική ανάλυση.....	74
4.1.1.2.11.1. Πορώδης υπερόστωση κρανίου και.....	74
οφρυνικού πετάλου cribra orbitalia	
4.1.1.2.11.2. Τεχνικό πρωτόκολλο.....	75
4.2. Πλαίσιο μεθοδολογικών και ερμηνευτικών περιορισμών της παρούσας.....	78

6.1.2.1.2.4. Θαλασσαιμία.....	151
6.1.2.1.2.5. Αιμολυτική νόσος του νεογέννητου.....	151
6.1.2.1.3. Μεγαλοβλαστική αναιμία.....	152
6.1.2.1.4. Αναιμίες λόγω δυσλειτουργίας.....	155
μεταβολισμού του σιδήρου	
6.1.2.1.4.1. Βιοχημεία του σιδήρου.....	155
6.1.2.1.4.1.1. Διαφορετικά μονοπάτια στο μηχανισμό.....	157
μεταφοράς Fe^{2+} , Fe^{3+}	
6.1.2.1.4.2. Σιδηροπενική αναιμία.....	159
6.1.2.1.4.3. Σιδηροβλαστική αναιμία.....	161
6.1.2.1.4.4. Κληρονομική σιδηροβλαστική αναιμία.....	161
6.1.2.1.4.5. Επίκτητη σιδηροβλαστική αναιμία.....	161
6.1.2.1.4.6. Αιμοχρωμάτωση.....	161
6.1.2.1.4.7. Σιδηροπενία και μόλυνση- Αναιμία.....	162
χρονίας νόσου	
6.1.2.1.4.7.1. Παθοφυσιολογία της αναιμίας.....	164
της φλεγμονής	
6.1.2.1.4.7.2. Διαφορική διάγνωση σιδηροπενίας και.....	166
αναιμίας της φλεγμονής	
6.1.2.1.4.8. Αναιμία και ιχνοστοιχεία.....	168
6.1.2.1.4.9. Η σύγχρονη κλινική έρευνα αναιμιών.....	169
στον Ελλαδικό χώρο	
6.1.2.2. Σκορβούτο.....	171
6.1.2.2.1. Διαφορική διάγνωση της παθολογικής πορότητας.....	174
6.1.2.3. Ραχίτιδα.....	175
6.1.2.4. Μολυσματικές ασθένειες.....	176
6.1.2.4.1. Ενδοκρανιακές οστεολύσεις.....	178
6.1.2.4.1.1. Βακτηριακές λοιμώξεις.....	179
6.1.2.4.1.2. Μηνιγγίτις.....	179
6.1.2.4.1.2.1. Ατυπη μηνιγγίτις.....	183
6.1.2.4.1.2.2. Ιδιοπαθής μηνιγγίτις.....	183
6.1.2.4.1.3. Κλινική εικόνα οστεολύσεων.....	184

6.1.2.5. Αιμορραγικά επεισόδια-Αιματώματα.....	187
6.1.2.5.1. Υποσκληρίδιο αιμάτωμα.....	187
6.1.2.5.2. Επισκληρίδιο αιμάτωμα.....	188
6.1.2.5.3. Υπαραχνοειδές αιμάτωμα.....	188
6.1.2.5.4. Κύστες.....	188
6.1.2.5.4.1. Επισκληρίδιος κύστη.....	188
6.1.2.6. Σύγχρονη κλινική έρευνα ενδοκρανιακών.....	188
οστεολύσεων στον Ελλαδικό χώρο	
6.1.3. Απεικόνιση τυπικών παθολογικών μοντέλων προσβολής:	190
σύνδρομο πορώδους υπερόστωσης και cribra orbitalia,	
κατηγορίες ενδοκρανιακών οστεολύσεων: ιστοπαθολογικό προφίλ	
6.1.3.1. Πορώδης υπερόστωση.....	190
6.1.3.2. Cribra orbitalia.....	190
6.1.4. Κατηγοριοποίηση πολλαπλασιαστικών αντιδράσεων σε οστό.....	191
με βάση ιστοπαθολογικά μορφολογικά χαρακτηριστικά από	
ανάλυση λεπτών τομών	
6.1.4.1. Εξωτερικές περιοστικές αντιδράσεις-κρανίο, επιμήκη.....	191
οστά	
6.1.4.2. Ενδοκρανιακές αλλοιώσεις των μηνίγγων, κρανιακός.....	191
θόλος-βάση κρανίου	
6.1.5. Διαγνωστικά κλινικά χαρακτηριστικά της παθοφυσιολογίας.....	192
της πορώδους υπερόστωσης και των cribra orbitalia-διαφορική	
διάγνωση	
6.1.6. Περιοστικές αντιδράσεις σε επιμήκη οστά-διαφορική διάγνωση.....	195
6.1.7. Αξιολόγηση προτύπου των νοσολογικών ομάδων.....	196
6.1.7.1. Πορώδης υπερόστωση και υπερπλασία μυελού.....	200
6.1.7.2. Πορώδης υπερόστωση και γενετικές αναιμίες.....	203
6.1.7.3. Πορώδης υπερόστωση και αναιμία χρόνιας νόσου.....	204
6.1.7.4. Πορώδης υπερόστωση και μεγαλοβλαστική αναιμία.....	207
6.1.7.5. Πορώδης υπερόστωση και οστεολύσεις φλεγμονώδους αιτίας.....	209
6.1.8. Βιοπεριβαλλοντικοί και βιοπολιτισμικοί παράμετροι στην.....	212
ερμηνευτική σύνθεση	
6.1.8.1. Η γενετική της πληθυσμιακή δυναμικής, οι.....	212
περιβαλλοντικές συνιστώσες και η δόμηση	

επιδημιολογικών μοντέλων	
6.1.8.2. Η πορώδης υπερόστωση και τα cribra orbitalia ως δείκτες.....	217
διατροφικού στρες: εκτίμηση διαγνωστικής αξιοπιστίας	
και περιορισμοί στη σύνθεση και ερμηνεία	
6.1.8.3. Παλαιοδιατροφική έρευνα και επικράτηση οστεολύσεων:.....	219
αναλυτικά επίπεδα και εγγενή προβλήματα τεκμηρίωσης	
6.1.8.4. Το παλαιοδημογραφικό προφίλ των νοσολογικών ομάδων:.....	224
η ασυμβατότητα των δεδομένων και η προβληματική	
στην έρευνα	
6.1.8.5. Διαγένεση: ένα πεδίο-πλαίσιο στη μελέτη των οστεολύσεων.....	226
της πορώδους υπερόστωσης και των cribra orbitalia	
6.1.9. Βιοπολιτισμικοί παράμετροι στο Ολόκαινο του Ελλαδικού χώρου:.....	226
τα ευρήματα της μελέτης και οι αβεβαιότητες της βιοαρχαιολογικής	
έρευνας	
6.1.10. Στροφή της παλαιοπαθολογικής έρευνας σε νέες αναλυτικές.....	235
μεθόδους	
Περίληψη.....	237
6.2. Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές.....	239
Περίληψη.....	245
Abstract.....	249
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	253

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιολογικής Ανθρωπολογίας στον Τομέα Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου του Βιολογικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Αθηνών, υπό την επίβλεψη των καθηγητών κ. Ε. Βαλάκου, κ. Σ. Μανώλη, κ. Σ. Κουσουλάκου και κ. Β. Αλεπόρου, σε συνεργασία με το Τμήμα Ανατομίας-Ιστολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Göttingen στη Γερμανία (Zentrum Anatomie), υπό την επίβλεψη του καθηγητή κ. M. Schultz. Η εργαστηριακή μελέτη χρηματοδοτήθηκε από το Zentrum Anatomie του Πανεπιστημίου του Göttingen, το Wiener Laboratory της Αμερικανικής Σχολής στην Αθήνα και το Institute for Prehistoric Aegean στη Φιλαδέλφεια των Ηνωμένων Πολιτειών.

Για τις προτάσεις, τη συμβολή και υποστήριξή του κατά τη διάρκεια του προγράμματος, ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή της τριμελούς επιτροπής κ. Ε. Βαλάκο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον πρώτο επιβλέποντα καθηγητή της τριμελούς επιτροπής κ. Σ. Μανώλη για την επιστημονική του επίβλεψη, καθοδήγηση, συμπαράσταση και την υπομονή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στον καθηγητή της τριμελούς επιτροπής κ. Σταύρο Κουσουλάκο για τις πολύτιμες συμβουλές, παρατηρήσεις του και την παρότρυνσή του.

Οφείλω ένα ειλικρινές ευχαριστώ στην καθηγήτρια της τριμελούς επιτροπής κ. Β. Αλεπόρου για τις υποδείξεις και την ενθάρρυνσή της κατά τη συγγραφή της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά την καθηγήτρια της επταμελούς επιτροπής κ. Ι. Παπασιδέρη για τις συστάσεις, τη συνδρομή της και τη θετική σκέψη της.

Θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον καθηγητή κ. Λ. Μαργαρίτη για την πολύτιμη βοήθεια και την αμέριστη υποστήριξη του κατά τη διάρκεια του προγράμματος.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Κ. Μωραΐτη για τις συζητήσεις και εισηγήσεις του σε θέματα παλαιοπαθολογίας και ελληνικής ορολογίας.

Ιδιαίτερα θερμές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στον καθηγητή Michael Schultz του τομέα Ανατομίας-Ιστολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Göttingen στη Γερμανία για τη θεωρητική και τεχνική γνώση που μου παρείχε σε ένα νέο πεδίο έρευνας, τη συνεργασία του καθώς και για την παραχώρηση της βάσης δεδομένων και την

πρόσβαση στις αρχαιολογικές και μοντέρνες συλλογές κατά τη διάρκεια της παραμονής μου στο Εργαστήριό του.

Ευχαριστώ θερμά τη διευθύντρια του Wiener Laboratory, Dr. Sherry Fox, για τη διεξαγωγή ακτινογραφικών αναλύσεων, για τη συνεργασία σε θέματα παλαιοπαθολογίας και για την υποστήριξή της στη χρηματοδότηση της έρευνας.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τη διευθύντρια της Εφορείας Παλαιοανθρωπολογίας-Σπηλαιολογίας νοτίου Ελλάδος, δρ. Αικατερίνη Κυπαρίσση-Αποστολικά, για τη συμβολή της, τη συμπαράσταση και την κατανόησή της στη συγγραφή της παρούσας εργασίας καθώς και για την παραχώρηση του υλικού των ανασκαφών της.

Ευχαριστώ την δρ. Ε. Κυριαζή, διευθύντρια της Αγγλικής Σχολής, και τον κ. Μ. Σακαλή, επιστημονικό συνεργάτη της Αγγλικής Σχολής και υπάλληλο του ΙΓΜΕ για τη συνεργασία τους στην παρασκευή ενός αριθμού λεπτών τομών και στην ανάλυση με ΣΕΜ στο Fitch Laboratory της Αγγλικής Αρχαιολογικής Σχολής και στο Ινστιτούτο Γεωλογικών και Μεταλλευτικών Ερευνών.

Οφείλω επίσης ειδικά να ευχαριστήσω τους Michael Brandt και την Ingrid Hettwer-Steeger, ειδικούς τεχνικούς στο Εργαστήριο Ανατομίας στο Πανεπιστήμιο του Göttingen για την παρασκευή λεπτών τομών, καθώς και τους συναδέλφους στο ίδιο εργαστήριο δρ. Ν. Ρουμέλη, δρ. S. Flohr και J. Novacek, για τη συνεργασία τους σε τεχνικά θέματα.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους αρχαιολόγους που μου εμπιστεύθηκαν το υλικό των ανασκαφών τους.

Ευχαριστώ όλους τους συναδέλφους και φίλους του Εργαστηρίου Βιολογικής Ανθρωπολογίας και Ηλεκτρονικής Μικροσκοπίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, του Wiener Laboratory της Αμερικανικής Σχολής και της Εφορείας Παλαιοανθρωπολογίας-Σπηλαιολογίας νοτίου Ελλάδος για τη συνεργασία, κατανόηση και συμπαράσταση τους στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ

Alloimmune=αλλοάνοση

Artifact=ψευδοεύρημα, τεχνικό ελάττωμα

Autosomal micro-satellites parts=αυτοσωμικές μικροδορυφορικές περιοχές

Basic fibroblast growth factor-bFGF=βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγων

Blood brain barrier=αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Bottleneck effect= φαινόμενο απώλειας της ποικιλομορφίας

Calcification=εφαλάτωση

Carrying capacity=φέρουσα χωρητικότητα

Circumferential lamellae=περιφερικά ελάσματα, πετάλια

Coalescence=συνένωση, σύμφυση

Compensator=συμπυκνωτής, αντισταθμιστής

Demic fusion-diffusion=πληθυσμιακή σύντηξη από διάχυση, συνένωση γειτονικών πληθυσμών

Digenesis=διαγένεση

Dystrophic=δυστροφικός

Enhancer=ενισχυτής

Founder effect=φαινόμενο πληθυσμού ιδρυτή

Gene flow=γονιδιακή ροή

Genetic drift=γενετική παρρέκλιση

Glucose-6-phosphate dehydrogenase= γλυκόζη-6-φωσφορική δεϋδρογενάση

Granular = κοκκιώδης

Hair on end=ψηκτροειδές φαινόμενο

Haplotype=απλότυπος

Hepcidin=επιδίνη

Hilfobject=βοηθητικό μέσο σε πολωτικό μικροσκόπιο

Impression=εντύπωμα με κοίλωση

Inhibitor=αναστολέας

Interstitial lamellae=ενδιάμεσα ελάσματα, πετάλια

Intra vitam=εν ζωή

Intrinsic factor=εσωτερικός παράγων

Lamellae=ελάσματα, πετάλια

Lamina=τράπεζα

Mastoiditis = μαστοειδίτις
Methemoglobin=μεθαιμοσφαιρίνη
Mineralization=διατήρηση μετάλλων ή οργανικών αλάτων στους ιστούς
Nutrogeomics=γενετική της διατροφής
Bone morphogenetic factor=οστεομορφογενετικός παράγων
Punctuated evolution=εστιγμένη εξέλιξη
Post mortem=μετά θάνατον
Pressure atrophy=απορρόφηση οστού από πίεση
Processual archaeology=διαδικαστική αρχαιολογία
Pseudopathology=ψευδοπαθολογία
Remodeling=ανάπλαση
Resorption=αναρρόφηση
Serogroup=ορότυπος
Single missense mutation=σημειακή δυσερμήνευτη μεταλλαγή
Spicular=ακιδωτός
Striation=ράβδωση, ζώνη
Trabeculae=δοκίδες
Tubercle=φυμάτωμα
Turnover=αναστροφή
Undecalcified ground section=μη αφαλατωμένη αδρή τομή
Vestiges=υπολείμματα
Wave of advance=εμπρόσθιο μέτωπο μεταναστευτικού κύματος
Woven bone=πρωτογενές, δικτυωτό οστό

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

M=Μεσολιθική
N=Νεολιθική
X=Χαλκοκρατία
ΚΘ=Κύθνος
ΘΠ=Θεόπετρα
ΑΚ=Α Κουβελείκη
ΒΚ=Β Κουβελείκη
ΘΡ=Θαρρουνία
ΣΧ=Σχοινί

PZ=Ριζούπολη
 ΣΡ=Σαρακηνός
 ΚΤ=Καστριά
 ΟΡ=Ορφέας
 ΚΛ=Καλογερόβρυση
 Π=Περαχώρα
 ΣΚ=Σκύρος
 ΑΧ=Άγιος Χαράλαμπος
 ΑΧΝ=αναιμία χρόνιας νόσου
 ΕΕΑ=ελάχιστος αριθμός ατόμων
 ΣΕΜ=σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου
 Π.Υ=πορώδης υπερόστωση
 C.O= cribra orbitalia
 BBB=Blood Brain Barrier
 BMF=Bone Morphogenetic Factor
 EPO=erythropoetin
 G6PD=Glucose-6-phosphate Dehydrogenase
 GBS =Streptococcus B
 G6PD=Glucose-6-phosphate dehydrogenase
 HLA=Human Leukocyte Antigen
 HB=hemoglobin
 HJV= hemojuvelin
 HP-Haptoglobin
 LP=Lactase persistence
 NRY =Non Recombining Y chromosome
 SFT=Stimulator of Iron Transport
 TLR2=Toll-like receptor 2
 TMPRSS6=serine protease matriptase-2

ΠΙΝΑΚΕΣ

1. Θέσεις, χρονολόγηση, περιβάλλον, περιοχή
2. Κοόρτη ηλικιακών διαστημάτων ανά θέση
3. Κατανομή φύλου ανά χρονική περίοδο
4. Ιστόγραμμα φύλου ανά χρονική περίοδο

5. Ποσοστό λύσεων πορώδους υπερόστωσης ανά ηλικιακό διάστημα και θέση
6. Ποσοστό λύσεων cribra orbitalia ανά ηλικιακό διάστημα και θέση
7. Ποσοστό ενδοκρανιακών λύσεων ανά ηλικιακό διάστημα και θέση
8. Κατανομή λύσεων ανά κρανιακή περιοχή
9. Ιστόγραμμα λύσεων πορώδους υπερόστωσης ανά φύλο και θέση
10. Ιστόγραμμα λύσεων cribra orbitalia ανά φύλο και θέση
11. Ιστόγραμμα ενδοκρανιακών λύσεων ανά φύλο και θέση
12. Ιστόγραμμα οστεολύσεων ανά ηλικία-μεσολιθική
13. Ιστόγραμμα οστεολύσεων ανά ηλικία-νεολιθική
14. Ιστόγραμμα οστεολύσεων ανά ηλικία-εποχή Χαλκού
15. Ποσοστά οστεολύσεων ανά ηλικία. Μεσολιθική περίοδος
16. Ποσοστά οστεολύσεων ανά ηλικία. Νεολιθική περίοδος
17. Ποσοστά οστεολύσεων ανά ηλικία. Εποχή Χαλκού
18. Πορώδης υπερόστωση. Βαθμοί σοβαρότητας των λύσεων
19. Cribra orbitalia. Βαθμοί σοβαρότητας των λύσεων
20. Ενδοκρανιακές λύσεις. Βαθμοί σοβαρότητας των λύσεων
21. Διαφορική διάγνωση οστεολύσεων
22. Αρχιτεκτονική του μυελού των οστών και διαφορική διάγνωση
23. Παράγοντες απορροφησιμότητας του σιδήρου
24. Στάδια εξέλιξης σιδηροπενικής αναιμίας
25. Διαφορική διάγνωση σιδηροπενικής, μεγαλοβλαστικής, αναιμίας χρονίας νόσου
26. Πορώδης υπερόστωση, cribra orbitalia, λύσεις ενδοκράνιου, επιμήκων οστών
27. Ανάπτυξη λύσεων π.υ., c.o, ενδοκράνιου σε διαφορετικές αναλύσεις
28. Ιστοπαθολογικά δεδομένα από ανάλυση λεπτών τομών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Το Ολόκαινο

Το χρονολογικό πλαίσιο και η ταξινομική της προϊστορίας

Τις τελευταίες δεκαετίες νέα δεδομένα στην εξέλιξη βιολογικών, περιβαλλοντικών και κοινωνικοπολιτισμικών φαινομένων κατά το Ολόκαινο, χρονολογικό φάσμα που μέχρι πρόσφατα αποτελούσε άξονα χαμηλού γοήτρου έναντι αυτού της ανθρωπογένεσης, έχουν οριοθετήσει τη στροφή και εντατικοποίηση της έρευνας σε νέες μεθοδολογικές προσεγγίσεις και ερμηνευτικά σχήματα.

Το Ολόκαινο έχει εγκαθιδρυθεί από τη Διεθνή Επιτροπή Στρωματογραφίας (Federal Geographic Data Committee, Geologic Data Subcommittee, 2006; Gradstein et al., 2008) ως η γεωλογική υποπερίοδος με χρονολογική έναρξη περίπου το 12.000 π.σ. (10.000 π.χ.) και εντάσσεται με το Πλειστόκαινο στην περίοδο του Τεταρτογενούς. Το Πλειστόκαινο, η πρώτη υποπερίοδος του Τεταρτογενούς με χρονολογικό εύρος το 2.588 εκ.-12.000 π.σ. (Gibbard et al. and the Subcommission on Quaternary Stratigraphy, 2009), σηματοδοτείται από την υποχώρηση του τελευταίου ηπειρωτικού παγετώνα και συγκεκριμένες πολιτισμικές φάσεις.

Σύμφωνα με την παραδοσιακή θεωρία, το κλίμα στο Ολόκαινο φαίνεται σχετικά σταθερό σε σύγκριση με αυτό προηγούμενων περιόδων. Αρχεία πυρήνων πάγων δείχνουν ότι πριν το Ολόκαινο υπήρξε παγκόσμια θέρμανση μετά το τέλος της τελευταίας παγετώδους και των περιόδων ψύξης. Με κριτήρια γενικευμένων βασικών κλιματικών φαινομένων, το Ολόκαινο διαιρείται σε δύο κύριες περιόδους, την Υψιθερμική (Hypsithermal) και τη Νεοπαγετώδη (Neoglacial). Η Υψιθερμική περίοδος, όπως δηλώνει η ονοματολογία, χαρακτηρίζεται από μία γενικευμένη θέρμανση, με την αναμενόμενη ανομοιογένεια κατά περιοχές έως το ~5500 π.σ.

Νέα στοιχεία από παλυνολογικές, παλαιοκλιματολογικές, γεωμορφολογικές αναλύσεις και απόλυτες χρονολογήσεις αναθεωρούν την επικρατούσα θεωρία και τεκμηριώνουν την τοπική ποικιλομορφία και τις μικροκλιματικές αποκλίσεις κατά το Ολόκαινο. Σαφείς διαφοροποιήσεις μικροκλιματικών αλλαγών ανιχνεύονται με ακρίβεια κυρίως στο διάστημα 12.800 και 11.500 π.σ. (10.800 και 9500 π.χ.), στην έναρξη της Νεώτερης Δρυάδας (Younger Dryas) (Mackay et al., 2003).

Στο μεγαλύτερο τμήμα του Ολόκαινου χρονολογείται η πολιτισμική εξέλιξη του ανθρώπου, όπως διαμορφώνεται από την αρχαιολογική έρευνα και με την ευρεία έννοια του όρου. Επακόλουθα και σε αντιστοιχία με τη γεωλογικό χρονολογικό πίνακα, κατά το

παράδειγμα (paradigm) της παραδοσιακής αρχαιολογικής θεωρίας, το συμβατικό σύστημα των τριών εποχών αναγνωρίζεται ως σύστημα ταξινόμησης της ανθρώπινης προϊστορίας σε τρεις διαδοχικές χρονικές περιόδους, που κατηγοριοποιούνται και επονομάζονται από το αντίστοιχο υλικό που έχει χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή εργαλείων. Χρονολογικά ταξινομούνται ως η Εποχή του Λίθου, η Εποχή του Χαλκού και η Εποχή του Σιδήρου.

Η αρχική παρουσίαση του συστήματος το 1820 απόδίδεται στον Δανό Christian Jürgensen Thomsen για την ταξινόμηση των τέχνεργων της συλλογής και έκθεσή τους αργότερα στο Εθνικό Μουσείο της Δανίας, ιδρυθέν για αυτό το σκοπό. Ο Thomsen δεν ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε το υλικό κατασκευής των εργαλείων ως βάση ταξινόμησης προϊστορικών κοινωνιών. Ο Γάλλος Nicholas Mahudel είχε προτείνει ένα παρόμοιο σύστημα στις αρχές του 18ου αιώνα και η όλη ιδέα βρήκε αρκετούς υποστηρικτές στα επόμενα 100 χρόνια. Η επεξεργασία και ολοκλήρωση του συστήματος έγινε μέσω εξελίξεων στους τομείς της τυπολογίας, στρωματογραφίας και φυσικά των επακόλουθων μεθόδων χρονολόγησης τέχνεργων, μορφολογικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών καθώς και στις περαιτέρω ειδικές αναλύσεις με εφαρμογή υψηλής τεχνογνωσίας. Ωστόσο, παραμένει το γεγονός ότι δεν είναι εφικτό να δοθεί ακριβής χρονολόγηση σε ευρήματα με το σύστημα των τριών εποχών, αλλά απλά να κατηγοριοποιηθούν σε μια σχετική χρονική ακολουθία. Αυτό πυροδότησε σημαντικές προσπάθειες ευθυγράμμισης των Ευρωπαϊκών χρονολογικών ταξινομήσεων και εκείνων της ευρύτερης Εγγύς Ανατολής καθώς και του Νέου Κόσμου.

Η βιογεωγραφία της γεωργίας και η διαλεκτική της βιοαρχαιολογίας

Η Εποχή του Λίθου διαιρείται στην Παλαιολιθική (2,6εκ.-10000 π.Χ.), τη Μεσολιθική (~10000-7000 π.Χ.) και τη Νεολιθική περίοδο (~7000-3000 π.Χ.), ενώ η εποχή του Χαλκού διανύει το φάσμα ~3000-1100 π.Χ. Σε ορισμένους πολιτισμούς, τα αρχαιολογικά ευρήματα οδήγησαν στην αναγκαιότητα πρόσθεσης της Χαλκολιθικής περιόδου, ως στάδιο μεταξύ Νεολιθικής και Εποχής του Χαλκού. Περαιτέρω υποδιαιρέσεις εφαρμόστηκαν για κάθε περίοδο, ως πρώιμη, μέση και ύστερη ή κατώτερη, μέση και ανώτερη. Τα χρονικά όρια δεν είναι εντελώς καθορισμένα, αλλά διαφέρουν σημαντικά ανά ήπειρο και περιοχή. Το σύστημα των τριών εποχών δεν είναι επιτυχώς εφαρμόσιμο σε όλες τις περιοχές αφού διάφοροι πολιτισμοί αναπτύχθηκαν σε διαφορετικούς ρυθμούς ή «απώλεσαν» κάποια από τις προβλεπόμενες φάσεις. Παρόλο

που η έρευνα αποδεικνύει τα κενά του συστήματος των τριών εποχών, ωστόσο παραμένει θεμέλιος λίθος της προϊστορικής αρχαιολογίας.

Η έναρξη της Μεσολιθικής εποχής σηματοδοτεί και την μετάβαση από τη γεωλογική περίοδο του Πλειστοκαίνου στη γεωλογική περίοδο του Ολοκαίνου και πολιτισμικά ορίζεται ως το μεταβατικό στάδιο από την Παλαιολιθική στη Νεολιθική περίοδο. Ακολουθεί ανά περιοχές η ακεραμική Νεολιθική και η κεραμική Νεολιθική. Όπως ορίζεται από την παραδοσιακή ιστορική σχολή (Childe, 1925; Redman, 1978), η μετάβαση από τη Μεσολιθική στη Νεολιθική περίοδο, η Νεολιθική Επανάσταση κατά Childe, πολιτισμικά ορίζεται ως η αλλαγή από τη νομαδική δομή των μεσολιθικών κυνηγών-τροφοσυλλεκτών στον νεολιθική γεωργική παραγωγή και καλλιέργεια, θεωρία που αποτελεί θερμό πεδίο έρευνας. Το παραδοσιακό σχήμα υποστηρίζει ότι η Μεσολιθική «φάση» αναπτύσσει τεχνικές κυνηγίου, αλιείας και τροφοσυλλογής με συνεπαγόμενη κινητικότητα των νομάδων και απουσία μόνιμων οικισμών. Στο Νεολιθικό «στάδιο» αποδίδεται η απαρχή, εντατικοποίηση και διασπορά της γεωργικής καλλιέργειας με σημαντικό έλεγχο στην προμήθεια και παραγωγή τροφής, εξημέρωση των ζώων με περαιτέρω κατανομή εργασίας, μόνιμη εγκατάσταση, σημαντικές δημογραφικές και κοινωνικοοικονομικές αλλαγές, αυξανόμενη κοινωνική συνθετότητα και στοιχεία αστικοποίησης που σχηματοποιείται στην Εποχή του Χαλκού.

Σημαντικός αριθμός μελετών δείχνει ότι η πρόωμη γεωργική δραστηριότητα με καλλιέργεια πρωτόγονων τύπων δημητριακών εντοπίζεται στην Εγγύς Ανατολή (Bar Yosef, 1989a, b, 1991, 1998, 2002; Cavalli-Sforza and Piazza, 1993; Kislev et al., 2006a; Mellaart, 1967, 1975; Renfrew, 1977; Van Andel et al., 1995) με περαιτέρω εξάπλωση στην ευρύτερη περιοχή της Μεσογείου, και αρχαιότερες μαρτυρίες στον Ελλαδικό χώρο με διασπορά στη νοτιοανατολική, βόρειο και κεντρική Ευρώπη, μέσα από πειραματισμούς και διαφοροποιήσεις σε ρυθμό υιοθέτησης και εντατικοποίησης ανά περιοχή. Η αρχή γεωργικής δραστηριότητας στο Νέο Κόσμο τεκμηριώνεται από ευρήματα στην περιοχή της κεντρικής Αμερικής, στο Μεξικό, στη νοτιοδυτική Αμερική με εξάπλωση σε όλη τη βόρειο και ανατολική περιοχή το 8000-2000 π.Χ., και με τις επακόλουθες κοινωνικοπολιτισμικές δομές των κοινωνιών (Adair, 1988; Hodges, 1987; Minnis, 2003).

Σε συνάρτηση με το σχήμα αυτό και με ευρεία ομοφωνία, έχει διαμορφωθεί η άποψη ότι η εξέλιξη από τους μετακινούμενους Μεσολιθικούς κυνηγούς-τροφοσυλλέκτες στους Νεολιθικούς γεωργούς της Ανατολής επιτελέσθηκε σε ένα σχετικά σύντομο επεισόδιο διάχυσης, πληθυσμιακής (Cavalli-Sforza and Piazza, 1993; Renfrew, 1977) ή πολιτισμικής (Hodder, 1999, 2000, 2001, 2007). Σε ένα τέτοιο πλαίσιο, σχετικά με την

καταγωγή της γεωργίας, η Νεολιθική της Ευρώπης κυρίως της νοτιανατολικής, σύμφωνα με την παραδοσιακή θεωρία, αποτελεί το είδος έρευνας με κύριο επιχείρημα τις γεωργικές κοινότητες μόνιμα εγκατεστημένες σε απόλυτα καθορισμένα χρονολογικά και χωροταξικά όρια και καθαρά διακριτές από τις Μεσολιθικές ομάδες. Μέσα σε αυτή τη συντηρητική λογική διάδοσης, ο Ελλαδικός χώρος θεωρείται μία περιθωριακή ζώνη ή η γέφυρα Ευρώπης και Ανατολής, όπου η νεολιθική γεωργία εμφανίζεται ως καθυστερημένη αντανάκλαση από τις πυρηνικές περιοχές των ανατολικών εξελίξεων (Perles, 1989, 1992, 1994, 1995, 2003).

Τις τελευταίες δεκαετίες, με τη στροφή της αρχαιολογικής ερμηνείας σε μία ολιστική διεπιστημονική προσέγγιση και ερωτήματα στη διαδικασία και όχι αποκλειστικά στο φαινόμενο, σημαντικός αριθμός αρχαιολόγων εξετάζει με σκεπτικισμό την αιτιακή σχέση των φαινομένων της μόνιμης εγκαταστάσης, της γεωργίας και εξημέρωσης στα αυστηρά καθορισμένα χρονολογικά πλαίσια και αναζητεί την πολυπλοκότητα του φαινομένου στον Παλαιό και Νέο Κόσμο, με την Ελλάδα να αποτελεί καταλυτική θέση στην βιογεωγραφική θεώρηση αυτού του προβληματισμού (Andreou et al., 1996, 2001; Κωτσάκης, 1992). Εγείρονται ερωτήματα σχετικά με την ομοιογένεια της νεολιθικοποίησης, τα μοτίβα και τους ρυθμούς εξάπλωσης, τις κλίμακες ανάλυσης συστατικών της διαδικασίας από την Μεσολιθική στη Νεολιθική περίοδο και τον ανθρώπινο παράγοντα (Willis and Bennet, 1994). Νέα δεδομένα υποστηρίζουν ότι σε πολλές περιοχές η διαδικασία της πρώιμης «αστικοποίησης» προηγήθηκε της ανάπτυξης της γεωργικής καλλιέργειας (Hodder, 2007). Επιπρόσθετα, έχει τεκμηριωθεί ότι κάποιες μεσολιθικές ομάδες κυνηγών-τροφοσυλλεκτών ήταν μόνιμα εγκατεστημένες πριν την εμφάνιση της γεωργίας, ενώ πριν τη Νεολιθική περίοδο σε πολλές περιοχές της Ευρώπης αποκαλύφθηκαν στοιχεία πρώιμης γεωργικής παραγωγής. Αντίθετα, κάποιες νεολιθικές ομάδες εμφανίζουν νομαδική δομή με περιστασιακή γεωργική οικονομία, σημαντική κινητικότητα και «ανορθόδοξα» μοντέλα οικιστικών επιλογών και στρατηγικών προσαρμογής.

Στη δεκαετία του 60, στο πλαίσιο της Εγελιανής διαλεκτικής στην Ευρώπη, διατυπώνεται από τον Θεοχάρη (1981) η άποψη της αυτόχθονης εξέλιξης και συνέχειας της γεωργικοκτηνοτροφικής παραγωγής στον Ελλαδικό χώρο, θεωρία που έχει πλέον τεκμηριωθεί σε αρκετές αρχαιολογικές θέσεις (Andreou et al., 2001; Kotsakis, 2001; Kyprissi-Apostolika, 2000a, b, 2003; Χουρμουζιάδης, 1980). Έκτοτε η διεπιστημονική έρευνα της σύγχρονης προϊστορικής αρχαιολογίας προσανατολίζεται σε στοιχεία που ανιχνεύουν το ερώτημα της αυτόχθονης ή με διασπορά εξέλιξης και με τις ανάλογες

τοπικές και χρονικές παρεκκλίσεις. Είναι σήμερα γενικά αποδεκτό ότι η νεολιθικοποίηση υπερβαίνει την πορεία ενός απλού γεγονότος και αντιμετωπίζεται ως μία σύνθετη διαδικασία με την έρευνα να επικεντρώνεται στην αρχή της γεωργίας και όχι στην καταγωγή της (Κωτσάκης, 1992, 2000, 2001, 2003). Η βιοπολιτισμική ποικιλομορφία των κοινωνιών ανά περιοχή και οι χρονολογικές αποκλίσεις αποτελούν πλέον κοινή αποδοχή.

Η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* στη βιοαρχαιολογία του Ολόκαινου: το παραδοσιακό σχήμα και τα νέα δεδομένα

Μέσα στο πλαίσιο της παραδοσιακής αρχαιολογικής σκέψης με το διακριτό διαχωρισμό των μεσολιθικών μετακινούμενων κυνηγών-τροφοσυλλεκτών και των μόνιμα εγκατεστημένων νεολιθικών και μετα-νεολιθικών γεωργών, διαμορφώθηκαν θεωρίες για την κατάσταση της υγείας των προϊστορικών ομάδων με στερεότυπα σχήματα που υποστηρίζονται από σημαντικό αριθμό ερευνητών.

Σύμφωνα με την παραδοσιακή θεωρία, οι μεσολιθικές κοινωνίες των κυνηγών-τροφοσυλλεκτών εμφανίζουν χαμηλή συχνότητα νοσημάτων λόγω της ευρείας κατανάλωσης ποσότητας ζωικής πρωτεΐνης και της συνεχούς κινητικότητας. Αντίθετα, οι νεολιθικές γεωργικές κοινωνίες, με την ποιοτική υποβάθμιση στη τροφή σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία και με τη δριμεία στροφή σε διατροφικές συμπεριφορές από την κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης σε υδατάνθρακες, σε συνδυασμό με συνθήκες υγιεινής εξ αιτίας της μόνιμης εγκατάστασης και αύξησης του πληθυσμού, εμφανίζουν προβλήματα υγείας (Cohen, 1989; Larsen, 1995, 1997, 2006). Το σχήμα αυτό αλλάζει στη Χαλκοκρατία η οποία δείχνει χαμηλά ποσοστά έκφρασης νοσημάτων λόγω βελτίωσης οικονομικών και κοινωνικοπολιτισμικών δομών.

Από τις νοσολογικές ομάδες που μελετώνται στη σύγχρονη παλαιοπαθολογική έρευνα προϊστορικών πληθυσμών, η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* αποτελούν δημοφιλείς και ευρέως μελετημένες νόσους στον Ελλαδικό χώρο καθώς και σε περιοχές του Παλαιού και του Νέου Κόσμου. Η πορώδης υπερόστωση μορφολογικά αναγνωρίζεται ως οστεόλυση πορότητας σε περιοχές των βρεγματικών, κροταφικών, μετωπικών και ινιακών οστών του κρανιακού θόλου (εικ. 1), υπό μορφή, διαφόρου βαθμού σοβαρότητας, συμμετρικής συνήθως πορότητας και πάχυνσης της διπλής, και κατά περίπτωση με συνοδά παθολογικά στοιχεία στο ενδοκράνιο και στο μετακρανιακό σκελετό. Η ίδια κλινική εικόνα στο οφρυϊκό πέταλο και στην ευρύτερη περιοχή των υπερόφρυων τόξων ορίζει τα *cribra orbitalia* (εικ. 2). Ακτινογραφικά, οι νόσοι ταυτίζονται

με το ψηκτροειδές φαινόμενο (“hair on end”), που αναγνωρίζεται ως η κάθετη διάταξη των δοκίδων της επέκτασης με υπερτροφία της διπλός (εικ. 3) σε βάρος της έξω τράπεζας (Buikstra and Ubelaker, 1994; HersHKovitz, 1997; Ortner, 1992, 2003, 2009; Schultz, 2001, 2003). Από μεγάλο αριθμό ερευνητών θεωρούνται ως εκφράσεις διατροφικού στρες, κυρίως της σιδηροπενικής αναιμίας, που θεωρείται ως επιδημιολογικό φαινόμενο στη Νεολιθική περίοδο.



Εικόνα 1. Πορώδης υπερόστωση

Εικόνα 2. cribra orbitalia

Εικόνα 3. x-ray, hair on end

Σε δεύτερη ανάγνωση, με τις συνεχώς εξελισσόμενες προοπτικές της νέας αρχαιολογικής σκέψης στην προϊστορία και την εφαρμογή διεπιστημονικών μεθόδων, το περιχαρακωμένο αυτό επιδημιολογικό σχήμα αμφισβητείται και επανεξετάζεται από μία σειρά ερευνητών που ανασκοπούν αυτές τις ερμηνευτικές προσεγγίσεις (Carlie-Thiele, 1995, 1996, 1997; Flohr and Schultz, 2009; HersHKovitz, 1997, 2002; Ortner, 2003; Roumelis, 2007; Schultz, 2003, 2003a) με εισήγηση νέων εξορθολογημένων προτύπων. Πρόσφατες έρευνες σε ανθρωπολογικές συλλογές εισηγούνται εναλλακτικά μοντέλα ως προς τη διάγνωση και διασπορά της πορώδους υπερόστωσης, των cribra orbitalia και των συνανηγόντων παθολογικών λύσεων.

Περίληψη

Το Ολόκαινο, υποπερίοδος που διανύει το χρονολογικό φάσμα 10000 π.Χ.-σήμερα, σηματοδοτεί την έναρξη βιοπολιτισμικών αλλαγών και αντιστοιχεί πολιτισμικά με την έναρξη τη Μεσολιθικής περιόδου την οποία διαδέχεται η Νεολιθική περίοδος και η εποχή της Χαλκοκρατίας, που αποτελούν, βάσει των συμβατικών χρονολογικών ορίων και κατηγοριοποιήσεων, την προϊστορική περίοδο σε παγκόσμιο επίπεδο και στον Ελλαδικό χώρο. Η έναρξη, διασπορά και ο ρυθμός ανάπτυξης των πολιτισμικών φάσεων είναι ανομοιογενής ανά μείζονα περιοχή και υποπεριοχή. Στον Ελλαδικό χώρο, οι έμμεσες χρονολογήσεις από τα αρχαιολογικά ευρήματα, η στρωματογραφική συσχέτιση με τα συνανηγόντα κατάλοιπα και οι έμμεσες χρονολογήσεις με ραδιάνθρακα C^{14} εντάσσουν την Μεσολιθική στο φάσμα 10000-7000, την Νεολιθική στο 7000-3000 και την εποχή του

Χαλκού στο 3000-1600, με υποπεριόδους, τοπικές διαφοροποιήσεις και αποκλίσεις στην βαθμονόμηση. Το μοντέλο εξέλιξης των κοινωνικο-οικονομικών δομών στην προϊστορία με κύριο πεδίο διαφωνίας την έναρξη, προέλευση και διασπορά της γεωργικής παραγωγής στην Νεολιθική περίοδο, την εντατικοποίησή της στη μετα-νεολιθική Χαλκοκρατία και κυρίως τις συνεπαγόμενες επιπτώσεις στην εμφάνιση και εξέλιξη ασθενειών αποτελεί πεδίο έντονης διαφωνίας σε διεθνές επίπεδο, με θεωρίες μετανάστευσης και αποικισμού/εποικισμού, αυτόχθονης εξέλιξης ή μικτά σχήματα. Η παρούσα εργασία διαμορφώνεται σε αυτήν την προβληματική της έρευνας με περαιτέρω αναθεώρηση των σταθερών και νέα μεθοδολογική προσέγγιση.

2. Σκοπός της διατριβής

Η παρούσα μελέτη εξελίχθηκε στο πλαίσιο της διεθνούς έρευνας σχετικά με το βιοπολιτισμικό προφίλ της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* σε αρχαιολογικούς, κυρίως προϊστορικούς, πληθυσμούς στον Ελλαδικό χώρο αλλά και στη Μεσόγειο, στην Ευρώπη, Εγγύς Ανατολή και στο Νέο Κόσμο. Όπως αναφέρθηκε, οι νοσολογικές αυτές ομάδες αποτελούν θερμό πεδίο έρευνας διότι ενσωματώνονται στα γενικότερα ερωτήματα που εγείρονται με την εμφάνιση της γεωργικής οικονομίας στη Νεολιθική περίοδο σε παγκόσμιο επίπεδο, την προέλευση και τα μοτίβα εξέλιξής της με τις πιθανά συνεπαγόμενες επιδράσεις στην επιδημιολογία των πληθυσμών. Η συνεχιζόμενη διεθνής έρευνα στο μεγαλύτερο ποσοστό εφαρμόζει τη μακροσκοπική και την ακτινολογική ανάλυση των οστικών αυτών λύσεων, ενώ σε ελάχιστες περιπτώσεις δοκιμάζονται κάποιες αναλυτικές εργαστηριακές μέθοδοι.

Ο βασικός στόχος της εργασίας είναι η εγκαθίδρυση του κλινικού μορφότυπου της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* με τα πιθανά κατά περίπτωση συνοδά παθολογικά στοιχεία, όπως οι ενδοκρανιακές λύσεις. Αυτό το εγχείρημα διενεργείται με την εφαρμογή νέων αναλυτικών μεθόδων σε αρχαίο οστό, τη μικροσκοπική-ιστολογική ανάλυση, την ενδοσκοπική και τη σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, με σκοπό την αξιόπιστη διαφορική διάγνωση και την πιθανή επιδημιολογική μελέτη. Το οργανόγραμμα νέων αναλύσεων κρίνεται αναγκαίο καθότι η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* μακροσκοπικά αναπτύσσουν μεγάλο εύρος μορφολογικής ποικιλομορφίας, δυσκολία κατηγοριοποίησης και αποκλίσεις εκτίμησης μεταξύ μελετητών. Περαιτέρω, όπως επιβεβαιώνεται και από μικρομορφολογικές αναλύσεις, οι συχνές και έντονες διαγενετικές διαδικασίες σε προϊστορικές γεωολογικές και ανθρωπογενείς αποθέσεις στον Ελλαδικό

χώρο παράγουν ψευδή αποτελέσματα, όπου ταφονομικές αλλοιώσεις στο οστό διαγιγνώσκονται ως παθολογικές λύσεις.

Η δημιουργία βάσης δεδομένων με κλινικά διαγνωστικά χαρακτηριστικά ιστοπαθολογίας του οστίτη ιστού σε νοσούντα οστά της Μεσολιθικής και Νεολιθικής περιόδου και της εποχής του Χαλκού στον Ελλαδικό χώρο συνιστά τον δεύτερο στόχο, ο οποίος αποτελεί το πρώτο στάδιο ενός ευρύτερου ερευνητικού προγράμματος με εφαρμογές ιστολογικής ανάλυσης σε αρχαίο οστό. Η διαμόρφωση της κλινικής εικόνας των νοσημάτων και η δόμηση της βάσης δεδομένων με εφαρμογή αλληλοσυμπληρούμενων μεθόδων αποτρέπει την ερμηνευτική σύνθεση διαφορετικών αναλυτικών επιπέδων που παραβιάζουν την αξιοπιστία, ενώ ενισχύει την εγκυρότητα της διαφορικής διάγνωσης μέσα από αλληλοελεγχόμενες μεθόδους.

Ο τρίτος στόχος αποσκοπεί στην ανίχνευση της βιογεωγραφίας της πορώδους υπερόστωσης, των *crista orbitalia* και των ενδοκρανιακών λύσεων στο Ολόκαινο που πολιτισμικά περιλαμβάνει την προϊστορική Ελλάδα περίπου στο χρονικό φάσμα ~9000-1200 π.Χ. Εξετάζεται η πιθανή επιδημιολογική ταυτότητα των λύσεων με άξονες τον χώρο και τον χρόνο. Αυτό επιχειρείται μέσα από ένα βιοπεριβαλλοντικό και βιοκοινωνικο-οικονομικό πλαίσιο, όπως μελετάται σε προϊστορικές θέσεις του Ελλαδικού χώρου. Η προσπάθεια αυτή αποτελεί μέρος της γενικότερης βιοαρχαιολογικής έρευνας στον Ελλαδικό χώρο με τα προαναφερθέντα ερωτήματα για το μοντέλο εξέλιξης της Νεολιθικής και τις συνεπακόλουθες επιπλοκές. Είναι αποδεκτό ότι ο Ελλαδικός χώρος αποτελεί πιλοτική θέση σε αυτήν την έρευνα καθότι θεωρείται ως η αρχαιότερη μαρτυρία από ανατολίας και ως μία γεωγραφικά καταλυτική περιοχή στην προϊστορία της Ευρωπαϊκής ήπειρου και κυρίως της νοτιοανατολικής Ευρώπης και Μεσογείου.

Σχετικά με τη σχέση της παλαιοπαθολογικής έρευνας και της βιοπολιτισμικής ερμηνείας, η παρούσα μελέτη, εφαρμόζοντας αναλυτικές μεθόδους, στοχεύει στην αντικειμενικοποίηση των ερμηνευτικών σχημάτων με σκοπό να αναπτύσσονται ανεξάρτητα, αλλά παράλληλα, από τα θεωρητικά πρότυπα της παραδοσιακής αρχαιολογικής θεωρίας, αποφεύγοντας την αυτοαναφορική συλλογιστική (*circular reasoning*), όπου η σύνθεση συχνά στηρίζεται σε θέσεις που είναι προς απόδειξη.

Η σημαντικότητα της παρούσας εργασίας είναι προφανής καθότι για πρώτη φορά στον Ελλαδικό χώρο, και σε σχέση με τις ελάχιστες μελέτες ιστοπαθολογίας αρχαίου οστού στη διεθνή βιβλιογραφία, εφαρμόζονται νέες αναλυτικές μέθοδοι και εισάγονται πεδία τεχνογνωσίας στην παλαιοπαθολογική έρευνα που δυνητικά παρέχουν παραμέτρους για την οικοδόμηση ενός αξιόπιστου επιδημιολογικού μοντέλου στην Ελληνική

προϊστορία. Οι μέθοδοι αυτές καθίστανται περαιτέρω αναγκαίες στον Ελλαδικό χώρο δεδομένου του στατιστικά ανεπαρκούς και ετερογενούς ανθρωπολογικού δείγματος με έντονη ποιοτικά και ποσοτικά διαφοροποίηση στη διατήρηση οστικών ανατομικών τμημάτων, λόγω διαγένεσης και βιοπολιτισμικών παραμέτρων που εμπλέκονται στη διαδικασία αποκάλυψης ανθρωπίνων σκελετικών ευρημάτων. Επιπρόσθετα, παράγονται νέα στοιχεία για την εμφάνιση και εξέλιξη νοσημάτων που πιθανά ή δεν ανιχνεύονται στην σύγχρονη ιατρική έρευνα ή ανέπτυξαν διαφορετική κλινική ή/και επιδημιολογική εικόνα.

Η υπόθεση εργασίας προτείνει ότι η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* αποτελούν μορφολογικά χαρακτηριστικά ομάδας νοσημάτων, πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, με ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας σε συχνότητα και κλινική εικόνα. Επιπρόσθετα, υποστηρίζεται ότι δεν υφίσταται, τουλάχιστον από τα υπάρχοντα δεδομένα, εμφανής αιτιακή σχέση της Νεολιθικής γεωργικής οικονομίας και της έξαρσης αυτών των νοσημάτων λόγω σιδηροπενίας ως διατροφικού στρες. Αναμένεται ότι δεν θα ανιχνευθεί σημαντική μεταβολή της επικράτησης των νόσων στις χρονολογικές φάσεις της Ελλαδικής προϊστορίας, ενώ αναμένεται πιθανά ανιχνεύσιμη σχέση περιβάλλοντος και νόσου και άλλων μη αναγνώσιμων ποιοτικών μεταβλητών. Παρά την δοκιμή πλέον αξιόπιστων μεθόδων, λόγω του εγγενούς χαρακτήρα του ανθρωπολογικού αρχείου και της αναγκαστικής ενσωμάτωσης μη μετρήσιμων παραμέτρων, η μελέτη αναμένεται να δείξει περισσότερο τάσεις στις καμπύλες συχνότητας σε πληθυσμούς που μάλλον θεωρούνται ως περιπτωσιολογικές μελέτες (case studies). Η υπόθεση εργασίας εισηγείται ότι το παλαιοπαθολογικό προφίλ της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia*, ειδικά στον Ελλαδικό χώρο, οφείλει να επαναπροσδιορισθεί στο σύνολο των ευρημάτων, με εφαρμογή των προαναφερθέντων μεθόδων και ερμηνευτικών προσεγγίσεων, όπου αναμένεται η αναθεώρηση των επικρατούντων σχημάτων σχετικά με την επιδημιολογία στην Ελληνική προϊστορία.

Είναι άξιον αναφοράς ότι η ιστοπαθολογία αρχαιολογικού οστού στην πρόσφατη διεθνή βιβλιογραφία δεν αποτελεί πεδίο έντονου ενδιαφέροντος και συστηματικής ανάλυσης με κύριο λόγο το κόστος και το χρονικό διάστημα που απαιτείται.

3. Δομή της διατριβής

Στην εισαγωγή καθορίζεται ο χρονολογικός άξονας ως παράμετρος της παρούσας εργασίας, ο ορισμός του Ολόκαινου και η αντιστοιχία με πολιτισμικές φάσεις και πώς εξελίχθηκαν τυπολογικά. Ακολουθεί σύντομη περιγραφή της επικρατούσας αρχαιολογικής θεωρίας και των νέων δεδομένων με στροφή στην έρευνα σχετικά με την βιοπολιτισμική

εξέλιξη στην προϊστορία και πώς η παρούσα εργασία εντάσσεται σε αυτό το πλαίσιο προβληματικής, η οποία περαιτέρω αναλύεται στο σκοπό και στη σημαντικότητα καθώς και στη δομή της συγκεκριμένης έρευνας.

Στο κεφάλαιο 1, γίνεται αναφορά στην ιστορία της παλαιοπαθολογίας και πώς εντάσσονται η πορώδης υπερόστωση και τα *cibra orbitalia* και οι ελάχιστες μικροσκοπικές μελέτες αρχαίου οστού σε διεθνές επίπεδο. Ακολουθεί αναφορά στη θεωρητική υποδομή, τη μετεξέλιξη της μεθοδολογίας και των ερμηνευτικών προσεγγίσεων στην έρευνα, που καθορίζουν την υπόθεση εργασίας που υποστηρίζει η παρούσα εργασία.

Στο κεφάλαιο 2, αναπτύσσεται το περιβαλλοντικό πλαίσιο στο Ολόκαινο, στην Ευρώπη και στον Ελλαδικό χώρο και αντιπαραβάλλονται τα επιχειρήματα με τα συμβατικά δεδομένα της ομοιομορφίας και τα νέα στοιχεία για ποικιλομορφία μικρο-κλιματικών γεγονότων στον Ελλαδικό χώρο, σε συσχέτιση με γεωμορφολογικές μελέτες και χρονολογικές μεθόδους από ανασκαφές σε προϊστορικές θέσεις. Περαιτέρω, συζητείται πώς σε αυτό το περιβαλλοντικό πλαίσιο εντάσσεται η βιοπολιτισμική εξέλιξη στο Ολόκαινο με τα φαινόμενα της γεωργικής παραγωγής, της έναρξης και διασποράς, της πιθανής αλλαγής των δημογραφικών σταθερών, των γενετικών δεδομένων μετακινούμενων πληθυσμών από ανατολικά και εξελικτικών μηχανισμών, σε ένα σύνολο αλληλοεξαρτώμενων μεταβλητών. Επιπρόσθετα, παρατίθενται γενετικές έρευνες απλότυπων προϊστορικών δειγμάτων στον Ελλαδικό χώρο για ανίχνευση μοντέλων μετακίνησης ως συνιστώσα σε επιδημιολογικά μοντέλα.

Στο κεφάλαιο 3, αναλύεται το ιστολογικό προφίλ του οστού, η οστεογένεση, η δομή και οι λειτουργίες του οστίτη ιστού, τα είδη του ιστού και η λειτουργικότητά τους, και οι διαδικασίες ανάπτυξης οστού. Επιπλέον, αναφέρονται οι μέθοδοι και οργανολογία της παλαιοπαθολογικής ανάλυσης σε σχέση με τη διαγένεση του αρχαίου οστού από φυσικοχημικούς παράγοντες. Περαιτέρω, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην αναφορά των περιορισμών που εγγενώς ενέχονται στη μελέτη αρχαίου οστού σχετικά με την στατιστική σημαντικότητα, την αξιοπιστία εκτίμησης των δημογραφικών παραμέτρων ηλικίας και φύλου, την μεθοδολογία μελέτης λύσεων και τα προβλήματα που προκύπτουν από την μονομερή μελέτη οστού με απουσία μαλακών μορίων και ανάλογων αναλύσεων καθώς και από τα ανεπαρκή συγκριτικά δεδομένα στην σύγχρονη κλινική έρευνα.

Στο κεφάλαιο 4, περιλαμβάνεται η περιγραφή του υλικού και των μεθόδων της μελέτης. Αναφέρονται οι αρχαιολογικές θέσεις των δειγμάτων, η γεωγραφική περιοχή και οι χρονολογικές περιόδους. Ακολουθεί η περιγραφή των μεθόδων που εφαρμόζονται για την εκτίμηση του αριθμού των δειγμάτων σε άτομα και ανατομικό στέλεχος, σε μακροσκοπικό

επίπεδο και των νέων αναλυτικών μεθόδων, της ενδοσκοπίσης, της σάρωσης ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και της ιστολογίας, που δοκιμάζονται στην παρούσα εργασία για την μελέτη των λύσεων και πώς αυτές διαμορφώνουν την βάση δεδομένων ανά νόσημα, το τεχνικό πρωτόκολλο και οι συγκριτικές συλλογές που μελετήθηκαν. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην αναφορά των μεθοδολογικών περιορισμών που τίθενται στην παρούσα διατριβή σε συσχέτιση με το κεφάλαιο 3.

Στο κεφάλαιο 5, περιλαμβάνονται τα αποτελέσματα από τις αναλύσεις σε άτομα και ανατομικά στελέχη με τους ανάλογους πίνακες, σχήματα, γραφήματα και εικόνες. Περιγράφονται ο αριθμός των ηλικιακών ομάδων ανά θέση και χρονολογική περίοδο, τα ηλικιακά διαστήματα και το φύλο σε σχέση με την πορώδη υπερόστωση, τα *cribra orbitalia* και τις ενδοκρανιακές λύσεις, η μορφολογία της κρανιακής και οφρυικής πορότητας και των ενδοκρανιακών λύσεων ανά περιοχή, ο βαθμός σοβαρότητας, ενεργότητας και επούλωσης, σε επίπεδο μακροσκοπικής εξέτασης, ενδοσκοπικής, με σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και ιστολογικής ανάλυσης, η καταγραφή πιθανής συστημικής νόσου με κατανομή λύσεων σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές, η εκτίμηση αξιοπιστίας με σύγκριση διαφορετικών μεθόδων καθώς και τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των νοσούντων δειγμάτων ανά θέση. Παρουσιάζεται και αναλύεται η στατιστική διαχείριση των δεδομένων και η συχνότητα επικράτησης των νοσολογικών ομάδων με ανεπεξέργαστα και επεξεργασμένα στοιχεία.

Στο κεφάλαιο 6, αναπτύσσεται η συζήτηση που δομείται σε διαφορετικές θεματικές ενότητες. Στο πρώτο μέρος συζητείται το κλινικό προφίλ των νοσολογικών ομάδων, σύμφωνα με τα διαγνωστικά χαρακτηριστικά της σύγχρονης ιατρικής και όπως διαμορφώθηκαν από τη διαφορική διάγνωση: οι μείζονες κατηγορίες γενετικών αναιμιών, αυτοάνοσων, διατροφικών και αναιμιών φλεγμονών, με έμφαση στη σιδηροπενική, μεγαλοβλαστική αναιμία και χρόνια δευτεροπαθή αναιμία φλεγμονής, η σχέση με την ελονοσία και τις φλεγμονές καθώς και η συσχέτιση με άλλα νοσήματα. Επιπλέον, συζητούνται οι λειτουργίες στο μεταβολισμό του σιδήρου και η κλινική εικόνα των νοσημάτων του μεταβολισμού του σιδήρου, γενετικών ή/και διατροφικών. Περαιτέρω, αναλύονται τα κλινικά χαρακτηριστικά του σκορβούτου, της ραχίτιδας, των άτυπων μολύνσεων και φλεγμονών, της μηνιγγίτιδας και της φυματιώδους μηνιγγίτιδας, των αιμορραγικών επεισοδίων και μικτών επεισοδίων αιμορραγίας και φλεγμονής. Στο δεύτερο μέρος εκτιμάται η αιτιακή σχέση των προαναφερθέντων νοσημάτων με την ποικιλότητα της μορφολογίας και βαθμού έκφρασης της πορώδους υπερόστωσης, των *cribra orbitalia* και των ενδοκρανιακών λύσεων με έμφαση σε συγκεκριμένες ανατομικές

περιοχές που αναπτύσσουν παθολογικές λύσεις και αποτελούν τυπικές περιπτώσεις. Επιπλέον, συζητείται η υπόθεση για επικράτηση διατροφικού στρες σε προϊστορικές περιόδους, ενώ τονίζεται ειδικότερα η γενετική προέλευση νοσημάτων που θεωρούνται κυρίως διατροφικά. Παρατίθενται σύγχρονες κλινικές και μοριακές έρευνες στον Ελλαδικό χώρο προς σύγκριση και υποστήριξη των δεδομένων. Αναλυτικά παρουσιάζεται το ιστοπαθολογικό προφίλ αυτών των συνδρόμων, της πορώδους υπερόστωσης, των *cribra orbitalia* και των ενδοκρανιακών λύσεων, και κατηγοριοποιείται ανά νοσολογικές ομάδες που επέτυχε να δομήσει η παρούσα έρευνα. Στο τρίτο τμήμα, συζητούνται επιπρόσθετοι παράμετροι που εμπλέκονται στην ερμηνευτική σύνθεση της παρούσας εργασίας. Αναλύονται οι γενετικοί εξελικτικοί μηχανισμοί των μεταναστεύσεων σε σχέση με τις περιβαλλοντικές παραμέτρους και την εμφάνιση ασθενειών και πώς η παλαιοδιατροφική μελέτη σε αρχαίο οστό συνεισφέρει και με ποιούς περιορισμούς στην ανίχνευση αιτιακής σχέσης ασθένειας και διατροφικής συμπεριφοράς. Σε συνέχεια αξιολογούνται τα προβλήματα που ενέχονται στην παλαιοδημογραφική μελέτη του μορφότυπου και της δημογραφικής ταυτότητας των συνδρόμων και η αξιοπιστία της παλαιοεπιδημιολογικής μελέτης. Στην τελευταία ενότητα, αιτιολογείται πώς το βιοαρχαιολογικό πλαίσιο στον Ελλαδικό χώρο, όπως προκύπτει από τη διεπιστημονική μελέτη στοιχείων από προϊστορικές θέσεις, τα κοινωνικοοικονομικά και πολιτισμικά πρότυπα, εναρμονίζεται με την υπόθεση εργασίας της παρούσας έρευνας. Σε κάθε κεφάλαιο περιλαμβάνεται περίληψη, ενώ ακολουθεί περίληψη και σε συγκεκριμένες υποενότητες με ειδική θεματολογία.

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανίχνευση του βιοπολιτισμικού και βιογεωγραφικού προφίλ της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* στην προϊστορία του Ελλαδικού χώρου. Νέες αναλυτικές μέθοδοι, της ενδοσκοπίσης, σάρωσης ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και της μικροσκοπικής-ιστολογικής ανάλυσης, εφαρμόζονται για πρώτη φορά σε αρχαίο οστό στην Ελλάδα για αξιόπιστη διαφορική διάγνωση και παλαιοεπιδημιολογική μελέτη και αξιολόγηση ψευδοπαθολογικών αλλοιώσεων συχνών στις αποθέσεις του Ελλαδικού χώρου. Περαιτέρω, η δημιουργία βάσης δεδομένων νοσούντος αρχαίου οστού μέσα από έλεγχο διαφορετικών αναλυτικών επιπέδων και η εισαγωγή τεχνογνωσίας στην παλαιοπαθολογική έρευνα αποτελούν βασικούς στόχους της παρούσας διατριβής. Η υπόθεση εργασίας υποστηρίζει ότι τα νοσήματα αυτά αποτελούν σύνδρομο μορφολογικού χαρακτήρα με πολυπαραγοντική αιτιολογία και ποικιλομορφία

μορφότυπου και συχνότητας ανά χρονολογική περίοδο και γεωγραφική περιοχή. Η εργασία αρθρώνεται στη εισαγωγή και σε έξι κεφάλαια με βασική δομή το υλικό και μέθοδοι, αποτελέσματα και συζήτηση, με κατά περίπτωση θεματικές ενότητες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Ιστορικό και θεωρητικό πλαίσιο στην έρευνα της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia*

1.1. Η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* στην παλαιοπαθολογική έρευνα

Σε πολλά πεδία η ιστορική διαδρομή της παλαιοπαθολογίας εξελίσσεται παράλληλα με την πορεία άλλων επιστημών. Οι πρώτες δημοσιεύσεις περιλαμβάνουν απλές περιγραφικές ανωμαλίες της μορφολογίας σε σύγκριση με την υγιή. Οι περισσότερες μελέτες συνιστούσαν μία ανατομική αναφορά άνευ προσπάθειας για περαιτέρω βιολογική και παθολογική σημαντικότητα του φαινομένου. Η πρωιμότερη εργασία διαπραγματευόταν παλαιοντολογικά ευρήματα (Cuvier, 1820). Αργότερα νέες δημοσιεύσεις μελετούσαν την τεχνητή παραμόρφωση σε κρανία των ιθαγενών Ινδιάνων της βορείου Αμερικής και άλλων Ευρωπαϊκών πληθυσμών (Gosse, 1855). Προς το τέλος του 19ου αιώνα, οι λοιμώδεις νόσοι, ως αποτέλεσμα πληθυσμιακών μίξεων, απέτελεσαν δημοφιλές πεδίο έρευνας. Στο τέλος του αιώνα αυτού παρατηρήθηκε έκρηξη δημοσιεύσεων σε ασθένειες αρχαίων πληθυσμών. Άξια αναφοράς είναι η εργασία του Sir Mac Armand Ruffer (Ruffer, 1910) σε αιγυπτιακές μούμιες και του Wood-Jones σε σκελετικό υλικό στη Νουβία (Wood-Jones, 1906a).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες πρωτοπόρος υπήρξε ο Hrdlička (1914) με παρατηρήσεις σε κρανία του Περού. Το 1923 ο Moodie δημοσίευσε την εργασία του σχετικά με τη μελέτη αρχαίων νοσημάτων με έμφαση σε μη ανθρώπινα ευρήματα. Ακολούθησε ο Pales (1930) με βιβλίο στην παλαιοπαθολογία και συγκριτική παθολογία κυρίως σε ευρήματα της Ευρωπαϊκής ηπείρου. Το ίδιο έτος ο Hooton δημοσίευσε την κλασική πλέον μελέτη σε σκελετικό υλικό των Ινδιάνων βορείου Αμερικής από το Pecos με εκτενή αναφορά σε ευρήματα με παθολογικά στοιχεία. Η εργασία του αποτελεί την πρώτη εμπεριστατωμένη μελέτη με περιγραφικές λεπτομέρειες, στατιστική ανάλυση διαφόρων κατηγοριών ασθενειών καθώς και την προσπάθεια να δείξει τάσεις στη συχνότητα της νόσου μέσα από μία διαχρονία. Η εργασία του Møller-Christensen (1961) σε σκελετικό υλικό λεπρών από νεκροταφείο της Δανίας αποτελεί μοναδική μελέτη στην πρώιμη ιστορία της παλαιοπαθολογικής έρευνας καθώς παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την επίδραση της νόσου στο οστό. Οι Brothwell και Sandison συνέλεξαν σε ένα τόμο (1967) μία σειρά

από κλασικές δημοσιεύσεις και άλλες μελέτες με μία ευρεία θεματολογία στις ασθένειες αρχαιολογικών κοινωνιών. Η εργασία του Morse (1969) στην παθολογία σκελετικών καταλοίπων από τις μεσοδυτικές πολιτείες των Ηνωμένων Πολιτειών δίνει πολύτιμες πληροφορίες για διάφορες κατηγορίες σκελετικών παθήσεων.

Εξελικτικά, είναι άξιον αναφοράς ότι, με την ανάπτυξη της μεθοδολογίας της παλαιοπαθολογικής έρευνας, το γεωγραφικό και χρονολογικό πλαίσιο και την αρχαιολογική θεωρία σε μία ολιστική διαδικασία, η μελέτη κατέστη πλέον σύνθετη και πέρα από απλές περιγραφές του νοσούντος οστού (Brothwell and Sandison, 1967). Νέο στόχο της έρευνας αποτελεί πλέον η διερεύνηση της επιστημολογικής ταυτότητας της παλαιοπαθολογίας, οι μεθοδολογικές και θεωρητικές παράμετροι και οι μελλοντικές κατευθύνσεις που πρέπει να επαναπροσδιορισθούν από την επιστημονική κοινότητα. Η κατεύθυνση της έρευνας σε πληθυσμιακές μελέτες με θεωρητικές και μεθοδολογικές προσεγγίσεις αρχαίων ασθενειών αποτέλεσε τον πλέον σημαντικό πυρήνα στην παλαιοπαθολογία. Την τελευταία εικοσαετία, μέσα σε αυτό το πλαίσιο σύνθεσης δεδομένων με διεπιστημονικές συνεργασίες, ένας μεγάλος αριθμός ερευνητών δημοσιεύει μελέτες για ασθένειες αρχαίων πληθυσμών από όλες τις ηπείρους.

Ο Laurence Angel, στο Ινστιτούτο Smithsonian των Ηνωμένων Πολιτειών, πρώτος καθιέρωσε την ονομασία πορώδης υπερόστωση (Angel, 1966, 1967) ως εναλλακτικά επιτυχέστερο όρο από τον «συμμετρική οστεοπόρωση» που χρησιμοποιείτο από άλλους ερευνητές (Hrdlicka, 1914; Moseley, 1965, 1974; William, 1929). Μέσα από το πλήθος των μελετών του σε ανθρωπολογικό υλικό του Ελλαδικού κυρίως χώρου, θεώρησε ότι ο όρος περιλαμβάνει περιγραφικά την πορότητα του κρανίου και της οφρυκτής περιοχής. Οι βιοαρχαιολόγοι έχουν τεκμηριώσει και τις δύο νόσους σε παγκόσμιο επίπεδο αρχαιολογικών σκελετικών συλλογών και τις συσχετίζουν με προβλήματα υγείας και διατροφικών μοντέλων (Cohen and Armelagos, 1984; El-Najjar, 1967; El-Najjar et al., 1976; Germana and Ascenzi, 1980; Mensforth et al, 1978; Menshforth, 1985; Steckel 2005; Ubelaker, 1989, 1992; Walker 1986; Wright, 1998). Η σχέση της πορώδους υπερόστωσης και των cribra orbitalia αποτελεί πεδίο διαφωνίας στη βιβλιογραφία με ένα μέρος ερευνητών να υποστηρίζει ότι τα δύο φαινόμενα συνδέονται, με τα cribra orbitalia να αποτελούν πρωταρχικό στάδιο της πορώδους υπερόστωσης (Stuart-Macadam, 1989). Σύμφωνα με άλλους ερευνητές, τα cribra orbitalia που εμφανίζονται και στα δύο οφρυκτά πέταλα σπάνια συνυπάρχουν με την πορώδη υπερόστωση στο κρανίο (Facchini et al., 2004; Ortner, 2001). Επιπρόσθετα, υπάρχει διαφωνία στο ηλικιακό διάστημα που εκφράζεται το φαινόμενο, με μεγάλο αριθμό ερευνητών να υποστηρίζει ότι αποτελούν

ομάδα νοσημάτων της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Αντίθετα, από κάποιους ερευνητές υποστηρίζεται ότι η εμφάνιση των νόσων σε ενήλικες αποτελεί ένδειξη αναιμικών επεισοδίων στην παιδική ηλικία (Stuart-Macadam, 1985, 1987b, 1991, 1992), ενώ οι λύσεις σε στάδιο ενεργό σε νεαρά άτομα αντιπροσωπεύουν φαινόμενα οξείας αναιμίας τη στιγμή του θανάτου.

Ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας μελετά την αιτιολογία της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* (DeGusta, 2010; Djuric et al., 2008; Facchini et al., 2004; Glen-Haduch, 1997; Keenleyside et al., 2006; Mittler et al., 1994; Obertová et al., 2008; Ortner, 2003; Piontek et al., 2002; Schultz, 2001, 2003; Vercelotti, 2010; Wapler, 1998; Welcker, 1888). Το σύμπτωμα έχει ταυτισθεί με την αναιμία από το 1966 (Angel, 1966; Huss-Asmore et al., 1982; Gosse, 1855; Grauer, 1993; Lallo et al., 1977; Martin et al., 1991; Martin, 1991; Roberts and Ingham, 2008; Stuart-Macadam, 1985, 1987a, b, 1992). Από ακτινολογικές και μακροσκοπικές αναλύσεις φαίνεται ότι η θαλασσαιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία προκαλούν πορώδη υπερόστωση (Buikstra and Ubelaker, 1994; HersHKovitz et al., 1997; Ortner, 2003; Ponc and Resnick, 1984; Schultz, 2001, 2003; Sheldon, 1936). Στη βιβλιογραφία των νόσων σε συλλογές του Νέου Κόσμου επικρατεί η άποψη ότι η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* σε ανθρώπινα κατάλοιπα από αρχαιολογικές θέσεις Παλαιο-Ινδιάνων στις νοτιοδυτικές πολιτείες της Βορείου Αμερικής οφείλονται σε επεισόδια κυρίως σιδηροπενικής αναιμίας, λόγω της υπέρμετρης κατανάλωσης καλαμποκιού και έλλειψης ζωικής πρωτεΐνης (El-Najjar et al., 1976; Larsen, 1997; Stuart-Macadam, 1985; Trinkaus, 1977; Zaino, 1967), με περαιτέρω ανάλογες μελέτες σε ομάδες ιθαγενών (Zaino and Zaino, 1975).

Επακόλουθα και στις περιοχές του Παλαιού Κόσμου, η πορώδης υπερόστωση στο κρανίο και το οφρυικό πέταλο έχει θεωρηθεί ως η επιδημιολογική έκφραση των διατροφικών συμπεριφορών στη Νεολιθική με μετάβαση από την κατανάλωση της άφθονης ζωικής πρωτεΐνης των μεσολιθικών κηρυγών στην απουσία της και στην ευρεία κατανάλωση υδατανθράκων της γεωργικής νεολιθικής οικονομίας.

Στην ευρύτερη περιοχή της Μεσογείου και κύρια τον Ελλαδικό χώρο οι νόσοι θεωρήθηκαν γεωγραφικά εξειδικευμένες, αρχικά ως εκφράσεις θαλασσαιμίας, λόγω της παρουσίας της ενδημικής ελονοσίας στην περιοχή (Angel 1966, 1969, 1970, 1971, 1971b, 1973a, 1973, 1975, 1977, 1982; Stuart-Macadam, 1985, 1991, 1992). Το επιχειρημά του Angel βασίσθηκε στο γεγονός ότι η υψηλότερη συχνότητα γενετικής αναιμίας εντοπίζεται σε περιοχές, όπως η Ελλάδα, Κύπρος και Τουρκία, όπου, σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία, με τον εξισορροπητικό πολυμορφισμό τα ετερόζυγα άτομα στη θαλασσαιμία

δείχνουν κάποια ανοσοποιητική αντοχή στην ελονοσία. Υποθέτοντας την προέλευση και πρώιμη διασπορά της ελονοσίας στην ανατολική Μεσόγειο, μετά την ανακάλυψη της γεωργικής παραγωγής με τις συνακόλουθες κοινωνικο-οικονομικές αλλαγές, εκτιμά ως βασική αιτία της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* τη θαλασσαιμία η οποία διατηρείται με την ελονοσία (Angel, 1959, 1964, 1996, 1971). Την τελευταία δεκαετία πολλές μελέτες έχουν αναθεωρήσει το μοντέλο του Angel. Η άποψη ότι η ελονοσία δεν ήταν ενδημικό φαινόμενο σε όλη τη Μεσόγειο αλλά κατά περιοχές και δεν συνυπάρχει πάντα με έξαρση των νόσων που σπάνια συναντώνται στις αρχαιολογικές συλλογές είναι ευρέως αποδεκτό (Hapiot, 2003; Schultz, 2001). Εξάλλου, αργότερα ο ίδιος ο Angel θεώρησε ότι οι λύσεις της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* πιθανά οφείλονται σε σιδηροπενική αναιμία (Angel, 1984). Αυτή η άποψη επεκράτησε και αποτελεί την πλέον δημοφιλή θεωρία σχετικά με την αιτιολογία των φαινομένων αυτών στον Ελλαδικό και ευρύτερο Ευρωπαϊκό χώρο αλλά και του Νέου Κόσμου.

Αυτή η παραδοχή βασίζεται κυρίως σε στοιχεία της σύγχρονης ιατρικής όπου αιματολογικοί δείκτες σιδηροπενίας συνυπάρχουν περιστασιακά με υπερτροφία της διπλής όπως διαφαίνεται από ακτινολογικές εξετάσεις (Aksoy et al., 1966; Moseley 1974). Επιπλέον, κάποιες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται να στηρίζουν τη θεωρία ότι η 5πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* πιθανά σχετίζονται με τη σιδηροπενική αναιμία. Αυτές οι συσχετίσεις πείθουν κάποιους ερευνητές ότι η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* αποτελούν οστικές απαντήσεις στη σιδηροπενική αναιμία. Αυτή η θεωρία είναι τόσο εγκαθιδρυμένη ώστε η πορώδης υπερόστωση θεωρείται συνώνυμη της σιδηροπενικής αναιμίας. Και αυτό το επιχείρημα έχει αμφισβητηθεί από πολλούς ερευνητές τουλάχιστον ως γραμμική σχέση αιτίου-αιτιατού (Ortner, 1991; Ortner and Ericksen, 1997; Ortner, 1999; Ortner and Mays, 1998; Ortner et al., 1999, 2001; Ortner, 2003; Salvadei, 2001; Schultz, 2001, 2003a, 2003).

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνητών επίσης συμφωνεί ότι αποτελούν σημαντικό δείκτη του περιβαλλοντικού και κοινωνικο-οικονομικού στρες και της υγείας των προϊστορικών πληθυσμών (Armstrong, 1977; Facchini et al., 2004; Ubelaker, 1992), ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι η κατάσταση της υγείας αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη συχνότητα ειδικά σε περιοχές που δεν υπάρχει φαινόμενο γενετικής αναιμίας (Herskovitz et al., 1991). Άλλοι ερευνητές προσπάθησαν να εντοπίσουν μία σχέση μεταξύ παιδιαμογραφικών και παλαιοπαθολογικών φαινομένων και της συχνότητας της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* ως στρεσογόνους δείκτες (Cybulski, 1977; Schultz, 2001; Stuart-Macadam, 1992; Ubelaker, 1991). Ορισμένοι ερευνητές

τόνισαν ότι τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της συχνότητας της νόσου προέρχονται από πολύ μικρές ομάδες και επομένως δεν είναι αξιόπιστα, καθώς μάλιστα επαρκή στατιστικά δείγματα ατόμων νεαρής ηλικίας είναι δύσκολο να διατηρηθούν ειδικά σε προϊστορικές συλλογές.

Σχετικά με τις ενδοκρανιακές λύσεις, ο Koganei πρώτος τις περιέγραψε σε νεκροψίες ως δικτυωτές αποθέσεις που επικοινωνούσαν και με τη διπλή. Το 1961 ο Henschen εξέτασε παρόμοιες λύσεις σε ενδοκρανιακές επιφάνειες Σουηδικών πληθυσμών του 19^{ου} αιώνα και τις συνέδεσε με πορώδη υπερόστωση στο έξω οφρυνικό πέταλο και κρανίο με κύρια αιτιολογία τον υποσιτισμό. Το ίδιο έτος στη Δανία ο Møller-Christensen κατέγραφε ενδοκρανιακές ανωμαλίες σε νοσοκομεία λεπρών μεσαιωνικών περιόδων αποδίδοντας σε φλεγμονώδη αντίδραση. Μελετώντας νεαρά άτομα ο Mensforth (1985) και Mensforth et al. (1978) υποστήριξε ότι δεν σχετίζονται με πορώδη υπερόστωση και επέκταση των λύσεων από το εξωκράνιο αλλά είναι αποτέλεσμα φλεγμονώδους αντίδρασης. Ο Schultz (1989) κατέγραψε ενδοκρανιακές λύσεις σε ποσοστό 22% σε παιδιά της εποχής του Χαλκού από πέντε θέσεις της κεντρικής Ευρώπης και Ανατολίας με αύξηση της καμπύλης μεταξύ εποχής Χαλκού και των μεσαιωνικών περιόδων (Schultz, 2001). Υποστηρίζει ότι το κρανιακό τραύμα που προκαλεί επισκληρίδιο αιμάτωμα και μηνιγγίτιδα αποτελεί τη βασική αιτία αυτών των λύσεων, ενώ η συχνότητα πιθανά σχετίζεται με πληθυσμιακή αλλαγή και κοινωνικοπολιτισμικούς παράγοντες (Schultz, 1984, 1993α, 1993β, 1999, 2001).

Γενικά η έρευνα έχει εντατικοποιηθεί στην αιτιολογία σε συνάρτηση με τη γεωγραφική και χρονολογική ποικιλομορφία των φαινομένων (Carlson et al., 1974; Cybulski, 1977; El-Najjar et al., 1976; Lallo et al., 1977; Mensforth, 1985; Stuart-Macadam, 1985, 1987a, b; Ortner et al., 2001; Schultz, 2001, 2003). Μέσα στο πλαίσιο της έρευνας όπου μόνον μακροσκοπικά εξετάζονται τα δείγματα, από κάποιους ερευνητές δόθηκε έμφαση στη σημαντικότητα της διαφορικής διάγνωσης (Ortner, 2003; Schultz, 2001, 2003; Stuart-Macadam, 1985) και της εφαρμογής πλέον αξιόπιστων μεθόδων (Schultz, 1987, 1988a, 1993a, 2001, 2003). Η στροφή αυτή στην κατεύθυνση της έρευνας έδωσε νέα αποτελέσματα στη μελέτη των αιτίων (Carli-Thiele, 1995, 1996; Carlie-Thiele and Schultz, 1997; Kreutz et al, 1995; Schultz, 1987, 1988a, 1988b, 1997; Schultz and Drommer 1983; Wapler et al., 2009).

1.2. Η εξέλιξη της έρευνας στη μικροσκοπική μελέτη οστού

Η αδυναμία εφαρμογής των διαγνωστικών μεθόδων της σύγχρονης ιατρικής στο αρχαίο οστό κατέδειξε την ανάγκη χρήσης πλέον αναλυτικών μεθόδων. Η μικροσκοπική εξέταση οστού εφαρμόσθηκε αρχικά στο πλαίσιο της ιατρικής κλινικής εξέτασης στο τέλος του 19ου αιώνα με τις ανάλογες δημοσιεύσεις (Schaffer, 1889).

Στα πρώτα στάδια της παλαιο-ιστολογικής ανάλυσης (όρος που εισήχθη στην Αγγλοσαξωνική βιβλιογραφία), τα δείγματα αφαλατωμένα εμβαπτίζοντο σε κερι παραφίνης και αφού τέμονταν με μικροτόμο και γυαλίζονταν εξετάζονταν σε απλό και πολωτικό μικροσκόπιο (Ascenzi, 1969; Garland, 1993; Hackett, 198; Martin, 1991; Stout, 1976, 1987, 1992; Stout and Simmons, 1979; Stout and Lueck, 1995). Καθότι το αρχαιολογικό οστό κατά κανόνα είναι εύθραυστο και δεν είναι δυνατόν να τμηθεί με μικροτόμο χωρίς να καταστραφεί, προέκυψε η ανάγκη εφαρμογής νέων μεθόδων και εναλλακτικών τεχνικών πρωτοκόλλων για περαιτέρω επεξεργασία του οστού και ιστολογική μελέτη.

Στο δεύτερο μισό του 20ου αιώνα διεξήχθη σημαντική έρευνα με εισήγηση νέων πεδίων στην παλαιο-ιστολογία (Ortner, 2001; Sandison, 1957; Schultz, 2001; Stout, 1987, 1992; Stout & Simmons, 1979). Στη βόρεια Αμερική τις τελευταίες δεκαετίες η παλαιο-ιστολογική έρευνα, με χρήση μικροσκοπίου, προσανατολίζεται σε μελέτες ιστολογικής μορφομετρίας συμπαγούς οστού και μετρήσεις οστικής ανάπτυξης (Martin, 1991; Pfeiffer & King, 1981; Stout et Lueck, 1995).

Σε αντίθεση με την ιστολογική έρευνα του αρχαίου οστού, η μελέτη ιστών σε μούμιες υπήρξε περισσότερο δημοφιλής στην αρχή της μικροσκοπικής έρευνας (Ruffer, 1911; Cockburn and Cockburn, 1998). Είναι άξιο αναφοράς ότι η ιστοπαθολογία αρχαιολογικού οστού στην πρόσφατη βιβλιογραφία δεν έχει εντατικοποιηθεί σε συστηματική έρευνα ενώ διεξάγεται από μικρό αριθμό ερευνητών (Carli-Thiele, 1997; Flohr and Schultz, 2009; HersHKovitz, 2002; Ortner, 2003; Roumelis, 2007; Schultz, 1983, 1988b, 2001, 2003; Stravopodi et al., 2009).

1.3. Θεωρητικό πλαίσιο της σύγχρονης βιοαρχαιολογικής έρευνας

Σε αναφορά με τον προσανατολισμό της σύγχρονης θεματολογίας στην αρχαιολογική έρευνα, η προϊστορική αρχαιολογία αποτελεί ένα τομέα έρευνας που καλύπτει όλες τις προαστικές κοινωνίες, οι οποίες εξ ορισμού δε διαθέτουν γραπτά αρχεία. Επομένως, είναι διακριτό το σύνολο των ερευνητικών διαδικασιών και της ερμηνείας των

υλικών υπολειμμάτων, των οικονομικών στρατηγικών, της κοινωνικής οργάνωσης και της διαμόρφωσης συμβολικών κωδίκων των προϊστορικών κοινωνιών. Όντας η «καθαρότερη» μορφή αρχαιολογίας, ελλείπει γραπτών μαρτυριών, υπήρξε το επίκεντρο ενδιαφέροντος σε ό,τι αφορά στη μεθοδολογική καινοτομία, σε θεωρητικό και τεχνολογικό επίπεδο, με βάση αποκλειστικά τα υλικά κατάλοιπα για την περαιτέρω ερμηνευτική σύνθεση. Καθώς η ερμηνεία τέτοιων έμμεσων μαρτυριών της ανθρώπινης δραστηριότητας απαιτεί διεπιστημονικές προσεγγίσεις, η σύγχρονη προϊστορική αρχαιολογία, συχνά σε ρήξη με τα μοντέλα της παραδοσιακής αρχαιολογίας, διατηρεί μια άρρηκτη σχέση με την φυσική ανθρωπολογία, βιολογία, ιατρική, γεωλογία και τις φυσικοχημικές επιστήμες. Αυτό το σύνολο επιστημών ήλθε στην ύπαρξη μόλις τον 19ο αιώνα και η έννοια της προϊστορίας προέκυψε ως προϊόν των εξελικτικών ιδεών και της αναγνώρισης της μακροχρόνιας ύπαρξης των ανθρωπίνων ειδών, σε μια κλίμακα που δεν επιτρεπόταν από τις φονταμενταλιστικές στη βάση τους θρησκευτικές πεποιθήσεις (Trigger, 1989). Ακολούθησε μια παράδοση συγκριτικής ανθρωπολογίας, στη βάση της Αναγέννησης και του Διαφωτισμού, που τράφηκε από εθνικιστικές ενίοτε ανησυχίες του ρομαντικού ευρωπαϊκού κινήματος. Η θεμελιώδης δέσμευση της αρχαιολογίας με τα υλικά υπολείμματα στην προϊστορική αρχαιολογία έλαβε σταδιακά μια διαφορετική μορφή. Ο εμπλουτισμός του αρχαιολογικού αρχείου με μαρτυρίες υλικών καταλοίπων προσέφερε ένα στιβαρό υπόστρωμα για τη θεμελίωση της ερμηνευτικής μεθοδολογίας, ανεξαρτήτως ερμηνευτικού μοντέλου.

Στο πλαίσιο της εξέλιξης της ορολογίας που επιβάλλονταν από τις νέες μεθοδολογικές προσεγγίσεις και εφαρμογές τεχνολογίας αιχμής, εγκαθιδρύθηκε ο όρος βιοαρχαιολογία το 1972 από τον Άγγλο αρχαιολόγο Grahame Clark, ως αναφορά στην ζωοαρχαιολογία. Από το 1977 με την πρωτοβουλία της ανθρωπολόγου Jane Buikstra (Buikstra, 1977; Buikstra and Beck, 2006), ο όρος περιλαμβάνει και τα ανθρώπινα σκελετικά κατάλοιπα με περαιτέρω χρήση για όλα τα βιολογικά ευρήματα. Η βιοαρχαιολογία γεννήθηκε από τις υποδομές της Νέας Αρχαιολογίας που αναπτύχθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες τη δεκαετία του 1960-1970 από τον Lewis Binford (Binford 1962; Binford and Binford, 1968) ως αντίδραση στα *παραδείγματα* (paradigms) της παραδοσιακής αρχαιολογίας. Οι συνήγοροι της Νέας Αρχαιολογίας, ενάντια στα κανονιστικά στερεότυπα της ιστορικής-πολιτισμικής αρχαιολογίας και με σαφώς ενσωματωμένα τα στοιχεία της φυσικής επιλογής του Δαρβίνου, γεννούν την διαδικαστική αρχαιολογία (processual archaeology) που εφαρμόζει μεθόδους για να ελέγξει υποθέσεις σχετικά με την αλληλεπίδραση πολιτισμού, βιολογίας και

περιβάλλοντος, μία βιο-πολιτισμική ολιστική προσέγγιση με εφαρμογή αυστηρής επιστημονικής μεθοδολογίας. Το τρίπτυχο του ερευνητικού διαδικαστικού *παραδείγματος* (processual research paradigm) που υιοθετεί τον λογικό θετικισμό (η πολιτισμική πληροφορία φέρεται μέσω του υλικού πολιτισμού), την ποσοτικοποίηση δεδομένων και το παραγωγικό-υποθετικό μοντέλο (hypothetico-deductive model), με παρατήρηση και έλεγχο υπόθεσης, αποτελεί το βασικό εργαλείο της σύγχρονης βιοαρχαιολογίας. Σύμφωνα με την παραγωγική-υποθετική συλλογιστική, σε αντίθεση με την επαγωγική-εμπειρική, η ερμηνεία των φαινομένων βασίζεται σε πρώτο στάδιο στη δόμηση της αρχικής θεωρίας (null hypothesis) και των εναλλακτικών υποθέσεων (alternative hypotheses) οι οποίες δοκιμάζονται στην αρχαιολογική μαρτυρία (hypothesis testing). Η συμβατότητα ή μη των προβλέψεων με τα συστατικά της αρχαιολογικής μαρτυρίας οδηγεί στην απόρριψη ή μη της αρχικής υπόθεσης με δοκιμή στις επόμενες. Την ίδια δεκαετία 1960-1970, ο αρχαιολόγος Kent Flannery πρωτοπόρησε σε αυτό το πεδίο με το μανιφέστο του «Archaeological Systems Theory and Early Mesoamerica» (Flannery, 1968) εισάγοντας τη Θεωρία των Συστημάτων. Η συστημική θεωρία δεν είναι εγγενής του γνωστικού πεδίου της αρχαιολογίας. Προέκυψε από το έργο του βιολόγου Ludwig von Bertalanffy όταν προσπάθησε να διαμορφώσει μια θεωρία ικανή να ερμηνεύσει τις αλληλεπιδράσεις διαφορετικών μεταβλητών σε μια ποικιλία συστημάτων, χωρίς να έχει σημασία τι ακριβώς αντιπροσώπευαν αυτές οι μεταβλητές (Bertalanffy, 1969). Βάσει της λογικής της θεωρίας, οποιοδήποτε σύστημα είναι δυνατόν να ιδωθεί ως σύνολο αλληλεπιδρώντων τμημάτων. Οι σχετικές επιδράσεις των τμημάτων ακολουθούν κανόνες και αναδράσεις (feedbacks) που αν διατυπωθούν άπαξ, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την περιγραφή του συστήματος ανεξαρτήτως της ταυτότητας των περιεχομένων του (Trigger, 1989). Η συστημική θεωρία επέτρεψε στους αρχαιολόγους να διαχειρίζονται το αρχαιολογικό αρχείο με έναν εντελώς νέο τρόπο, αποδομώντας το στα βασικά πολιτισμικά του στοιχεία. Ο πολιτισμός είναι έννοια υποκειμενική αλλά όταν τον διαχειρίζεται κανείς με τρόπο «μαθηματικό», τα αποτελέσματα είναι αναντίρρητα αντικειμενικά και αποτρέπουν οποιαδήποτε μορφή προϋδεασμού (bias), εκτός και αν υπάρχει πρόβλημα στην ίδια τη συστημική θεωρία (Flannery, 1968). Στην δεκαετία 1980-1990 πρόβαλε ένα νέο κίνημα στην Βρετανία, η μετα-διαδικαστική αρχαιολογία, κυρίως από τους αρχαιολόγους Michael Shanks, Christopher Tilley, Daniel Miller και Ian Hodder (Hodder, 1999, 2000, 2001) που επεσήμαναν τις αδυναμίες της διαδικαστικής αρχαιολογίας. Ισχυρίζονται ότι η έρευνα εμπεριέχει προκατάληψη (bias) και λειτουργεί επιτυχώς όταν εξετάζει το *πώς* των βιοπολιτισμικών μεταβλητών αλλά αδυνατεί να ερμηνεύσει το *γιατί*. Οι διαφορετικές

προσεγγίσεις στην ερμηνεία της αρχαιολογικής μαρτυρίας δημιουργούν και διαφορετικές κατασκευές του παρελθόντος για κάθε ερευνητή. Κατακρίνουν τον περιβαλλοντικό ντετερμινισμό και προάγουν την έννοια της αντανakλαστικότητας και ενδοσκόπησης (reflexivity), δηλαδή της επίγνωσης της σχέσης ερευνητή με το πολιτισμικό υλικό, και λόγω της εγγενούς υποκειμενικότητας, υποστηρίζουν την πολυφωνικότητα στην ερμηνευτική σύνθεση. Παρά τα διαγνωσμένα πλέον προβλήματα της διαδικαστικής και μετα-διαδικαστικής αρχαιολογίας, είναι αδιαμφισβήτητη η σχέση της με την πολυγραμμική μορφή του εξελικτισμού και την αντικειμενική ερμηνεία, τη δυναμική αιτιακών σχέσεων διαδικασίας και το λειτουργισμό του ατόμου, των κοινωνιών και του περιβάλλοντος, ως πολιτισμική βιο-οικολογία. Έκτοτε μεμονωμένα ή/και μικτά κοινωνικο-οικονομικά και φιλοσοφικά ρεύματα επηρέασαν ένα μεγάλο μέρος της σύγχρονης προϊστορικής αρχαιολογίας, όπως ο διαλεκτικός υλισμός της Μαρξιστικής σκέψης, η νεοδαρβίνεια εξελικτική σχολή, η φαινομενολογία, ο μεταμοντερνισμός, ο φονκξιοναλισμός, ο στρουκτουραλισμός. Μέσα σε αυτές τις θεωρητικές νόρμες εξελίχθηκε η αρχαιολογία σε διαφορετικά υποπεδία, (περιβαλλοντική αρχαιολογία, κοινωνική αρχαιολογία, πειραματική αρχαιολογία, γνωστική αρχαιολογία, βιομηχανική αρχαιολογία).

Περίληψη

Η μελέτη της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* εντάσσεται στην εξέλιξη της γενικότερης παλαιοπαθολογικής έρευνας αρχαίων πληθυσμών. Διεθνώς, οι πρώτες μελέτες νόσων σε αρχαίο οστό ήταν περιγραφικές με επίκεντρο κυρίως παλαιοντολογικά ευρήματα. Στις αρχές του 20ου αιώνα δημοσιεύθηκαν οι πρώτες συγκριτικές μελέτες παθολογίας Ινδιάνων. Έκτοτε, η εξέλιξη στην παλαιοπαθολογική έρευνα υπήρξε ραγδαία. Η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* αποτελούν ίσως τις πλέον δημοφιλείς νοσολογικές ομάδες έρευνας στην προϊστορία αλλά και σε ιστορικές περιόδους. Πρωτοπόρος ερευνητής υπήρξε ο Angel, ο οποίος μελέτησε μεγάλο αριθμό δειγμάτων από ανασκαφείς θέσεις του Ελλαδικού χώρου. Σε σειρά μελετών ως αιτία των συνδρόμων διέγνωσε τις γενετικές αναιμίες, ως μηχανισμό εξισορροπούνται με την εξελικτική πίεση της ενδημικής ελονοσίας την θαλασσαιμία σε Ελλάδα και Μεσόγειο. Αργότερα υποστήριξε ότι η σιδηροπενική αναιμία, λόγω διατροφικών διαταραχών, αποτελεί την αιτία των νοσημάτων σε κάποιες περιοχές. Η τρέχουσα έρευνα στην πορώδη υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* επικεντρώνεται σε διατροφικούς, περιβαλλοντικούς και πολιτισμικούς παράγοντες, αλλά με την σιδηροπενική αναιμία να αποτελεί την

επικρατέστερη αιτία για την φθίνουσα υγεία στη Νεολιθική περίοδο λόγω των αλλαγών που επέφερε η γεωργία. Την τελευταία εικοσαετία μικρός αριθμός ερευνητών δοκιμάζει με σημαντικά αποτελέσματα νέες μεθόδους μελέτης ασθένειας σε αρχαίο οστό, την μικροσκοπική ανάλυση, εφαρμόζοντας εναλλακτικά τεχνικά πρωτόκολλα προσαρμοσμένα για ιστολογική εξέταση αρχαίου οστού που απαιτεί εξειδικευμένη γνώση λόγω ταφονομικής αποδόμησης. Το πεδίο αυτό της έρευνας σε διεθνές επίπεδο είναι περιορισμένο λόγω υψηλού κόστους και χρόνου, ενώ στον Ελλαδικό χώρο δεν έχει εφαρμοσθεί.

Η σύγχρονη αρχαιολογική θεωρία, ως βιοαρχαιολογία, απαρνείται την ιστορική-πολιτισμική περιγραφή των γεγονότων και μέσα από διεπιστημονική έρευνα και αντικειμενικοποίηση των φαινομένων μεταλλάσσεται σε διαδικαστική αρχαιολογία. Η ευρέως οριζόμενη συστημική θεωρία υπομονάδων, η ανίχνευση της αιτίας και η πολλαπλότητα εναλλακτικών ερμηνευτικών σχημάτων, τα οποία εγγενώς προϋποθέτουν στοιχεία προκατάληψης, συνιστούν τα κύρια αξιώματα. Η ποσοτικοποίηση του υλικού πολιτισμού και η παραγωγική-υποθετική μέθοδος με έλεγχο της κύριας υπόθεσης και των εναλλακτικών υποθέσεων που δοκιμάζονται στην αρχαιολογική μαρτυρία αποτελούν τα μεθοδολογικά εργαλεία της βιοαρχαιολογίας. Σε αυτό το θεωρητικό σχήμα διαμορφώνεται το οργανόγραμμα της παρούσας εργασίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Το βιοπεριβαλλοντικό σενάριο στο Ολόκαινο: νέα δεδομένα στο επιδημιολογικό σχήμα

2.1. Η μικροκλιματική ποικιλομορφία στο Ολόκαινο ως δείκτης δυναμικής στο ανθρωπογενές περιβάλλον του Ελλαδικού χώρου

Η εξέλιξη και πτώση των κοινωνιών αποτελεί σύνθετο φαινόμενο που σχετίζεται με πολλούς παράγοντες. Σε εξελικτικό πλαίσιο, εντατική μελέτη έχει επικεντρωθεί σε περιβαλλοντικές παραμέτρους που πιθανά έχουν διαμορφώσει την βιοπολιτισμική ιστορία. Η αλληλεπίδραση ανθρώπου περιβάλλοντος θεωρείται διεθνώς κοινός τόπος, σε αντίθεση με την παραδοσιακή αρχαιολογία που το θεωρεί στείρο ντετερμινισμό. Η εξέλιξη και αιτιολογία των προσαρμοστικών φαινομένων και η επίδρασή τους στην μορφολογική και κοινωνικοπολιτισμική ποικιλότητα απαιτεί την εγκαθίδρυση ενός ευρέος περιεκτικού παλαιοπεριβαλλοντικού πλαισίου. Ως εκ τούτου, η ανθρώπινη μικροεξέλιξη έχει ερμηνευθεί με ένα γενικευμένο μοντέλο, που χαρακτηρίζεται κυρίως από αυξανόμενη εποχικότητα που περιοδικά διακόπτεται από επεισόδια περιβαλλοντικών αλλαγών. Αν και

αυτά τα *παραδείγματα* (paradigms) παρέχουν εύκολες ερμηνευτικές προσεγγίσεις, η επίλυση της χωροχρονικής μεταβλητής παραμένει πρωτογενής και αναπαράγει ασαφείς αιτιακές σχέσεις συνάφειας. Η παλαιοπεριβαλλοντική ανάταξη είναι μία πολύπλοκη και επίπονη διαδικασία που απαιτεί αφομοίωση διαφόρων δεδομένων διαφορετικής ποσοτικής και ποιοτικής ανάλυσης, κλίμακας και αναφοράς-συσχέτισης.

Η γενικευμένη κλιματική αλλαγή στο Ολόκαινο θεωρείται ως το βασικό σκαλοπάτι στην κοινωνικοπολιτισμική εξέλιξη των κοινωνιών σε Ευρώπη, Μεσόγειο και Βαλκάνια. Σε αντίθεση με αυτήν την παραδοχή, η έρευνα στις εξίσου σημαντικές μικροκλιματικές αποκλίσεις στο Ολόκαινο μόλις πρόσφατα έχει ενεργοποιηθεί. Λίγο πριν την τελευταία δεκαετία υπήρχε η γενική άποψη ότι το Ολόκαινο στην Ευρώπη χαρακτηριζόταν από ελάχιστη κλιματική ποικιλομορφία. Οι ερευνητές κυρίως επικεντρώνονταν σε σοβαρά κλιματικά φαινόμενα και όχι σε συχνές και μικρής κλίμακας αλλαγές και διακυμάνσεις. Πρόσφατες μελέτες σε παγετώνες, λιμναίες και σπηλαιώδεις αποθέσεις έχουν αμφισβητήσει την υπάρχουσα θεωρία (Odile et al., 2011; Roberts et al., 2011a, b). Νέες έρευνες δείχνουν ότι κατά το Ολόκαινο έχουν αναγνωρισθεί τουλάχιστον 5 ουσιαστικά κλιματικά γεγονότα με τοπικές διαφοροποιήσεις σε βροχόπτωση, υγρασία και θερμοκρασίες (Moody, 2000). Το Ολόκαινο υποδιαιρείται σε πέντε χρονικά ενδιάμεσα διαστήματα ή χρονοζώνες βάσει των κλιματικών διακυμάνσεων {Preboreal (10 ka – 9 ka), Boreal (9 ka – 8 ka), Atlantic (8 ka – 5 ka), Subboreal (5 ka – 2.5 ka) and Subatlantic (2.5 ka – σήμερα)}. Επιπρόσθετα, μικρομορφολογικές αναλύσεις γεωλογικών οριζόντων σε ποτάμια συστήματα έχουν δείξει ότι αυτά είναι εξαιρετικά ευαίσθητα σε κλιματικές αλλαγές κλίμακας μικρού βεληνεκού, οι οποίες δεν καταγράφονται στο παλυνολογικό αρχείο των φυτικών αλλαγών. Αυτό συμβάλλει στην κατανόηση της ανθρώπινης παρουσίας και εξέλιξης αφού στην προϊστορία η εγκατάσταση ομάδων πλησίον ποταμών είναι τεκμηριωμένη στο Ολόκαινο, όπου το κλίμα σε σχέση με πλημμυρικά φαινόμενα ποταμίων συστημάτων επηρέασε τις επιλογές και μετακινήσεις των πληθυσμών.

Κατά το Ολόκαινο αυτές οι αλλαγές χαρακτηρίζονται από αποκλίνουσες φάσεις ψύχους, τοπική ξηρασία και σημαντικές ατμοσφαιρικές επανακυκλούμενες αλλαγές περίπου στο 8200, 5200, 4200, 3500, 1200 (Pross et al, 2009). Η έρευνα έχει εντατικοποιηθεί στην τελευταία μετάβαση της παγετώδους-μεσοπαγετώδους φάσης με απότομες και έντονες διακυμάνσεις και αποπαγοποιήσεις. Κατά την 9η χιλιετία π.σ. καταλυτικά περιβαλλοντικά και κοινωνικά γεγονότα στιγμάτισαν και τη Μεσόγειο (Berge and Guilaine, 2009). Στην ευρύτερη ζώνη της Μεσογείου μία γενική εκτίμηση διαιρεί το Ολόκαινο σε τρεις κύριες φάσεις: το πρώιμο υγρό με διακοπές από τοπικά μικροκλιματικά

επεισόδια (11500-7000 π.σ.), μία μεταβατική περίοδο (7000-5500 π.σ.) με πτώση στην ηλιακή έκθεση ανά μονάδα επιφάνειας και μια περίοδο του ύστερου Ολόκαινου (5500-σήμερα) με διαδικασία προς ξηρότητα. Αυτά τα χαρακτηριστικά επέδρασαν στην εξέλιξη της Μεσογειακής βιομάζας και περαιτέρω στις στρατηγικές προσαρμογής των κοινωνιών σε περιβαλλοντικές και οικολογικές συνιστώσες (Guy et al., 2009). Μία σοβαρή κλιματική κρίση συνέβη στο Βόρειο ημισφαίριο περίπου το 8200 π.σ. με επεισόδια υπερξηρασίας στην Εγγύς Ανατολή με ψυχρότερες και υγρότερες συνθήκες στη δυτική και κεντρική Ευρώπη και σημαντικές κλιματικές ανωμαλίες στη Μεσόγειο (Galop et al., 2009). Θεωρείται ως η πλέον σημαντική σύντομη κλιματική ανωμαλία στο Ολόκαινο. Παρόλα αυτά υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην διάρκεια, ταχύτητα και εξάπλωση του φαινομένου του 8200. Το 8200 επεισόδιο έχει συγκριθεί με το πλέον εκτεταμένο της Νεώτερης Δρυάδας (Younger Dryas). Βάσει νέων παλυνολογικών δεδομένων, προσομοιώσεων μοντέλων και διαθέσιμων *proxy* στοιχείων διαφαίνεται μία σημαντικότερη αλλαγή στα οικοσυστήματα του Αιγαίου λόγω κλιματικών επεισοδίων γύρω στο 8200 π.σ. (Magny et al., 2003).

Η Νεώτερη Δρυάδα (Younger Dryas) έχει αναγνωρισθεί ως μία σύντομη γεωλογικά φάση ψύχρανσης περίπου στο διάστημα 12800-11500 π.σ. (10800-9500 π.Χ.). Το φαινόμενο έχει συσχετισθεί με την υιοθέτηση της γεωργίας στην Εγγύς Ανατολή. Ένα μοντέλο υποστηρίζει τη μεγάλη έξοδο και πληθυσμιακή επέκταση (*demic expansion*) από την Ανατολία και Εγγύς Ανατολή της δυτικής Ασίας στην Ευρώπη. Αναλύσεις ραδιάνθρακα και μελέτες παλαιοακτών εισηγούνται ότι οι πλημμύρες παραλίων περιοχών ανάγκασαν του πρώτους γεωργούς να εγκαταλείψουν τη γη αρχίζοντας μία απότομη εκτεταμένη μετακίνηση σε όλη την Ευρώπη. Υποστηρίζεται ότι το ψύχος και η ξηρασία κατά τη Νεώτερη Δρυάδα προκάλεσε συρρίκνωση της φέρουσας χωρητικότητας (*carrying capacity*) στην περιοχή αναγκάζοντας τους μόνιμα εγκατεστημένους πρώιμους (Νατούφιους) πληθυσμούς να εξελιχθούν σε μετακινούμενες ομάδες, ενώ περαιτέρω δριμεία κλιματική αλλαγή προήγαγε την καλλιέργεια των σιτηρών. Παρά το γεγονός ότι υπάρχει γενική ομοφωνία για την επίδραση της Νεώτερης Δρυάδας στην αγροτική παραγωγή, η αιτιακή σχέση της με την αρχή της γεωργίας παραμένει θερμό πεδίο έρευνας (Balter, 2010; Bar-Yosef and Belfer-Cohen, 1989a, b, 1991; Bar-Yosef, 1998; Bar-Yosef and Belfer-Cohen, 2002). Στον Ελλαδικό χώρο η Νεώτερη Δρυάδα έχει αναγνωρισθεί στο σπήλαιο Θεόπετρα με χρονολογικό σημείο το 11000 π.σ. (Karkanas, 2001).

Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η γεωλογική μεταβολή δεν συνέβη στην Ελλάδα τόσο απότομα ούτε συνοδεύτηκε από καταστροφές στο γεωφυσικό περιβάλλον

όπως σε άλλες περιοχές, με αποτέλεσμα οι περιβαλλοντικές και πολιτισμικές μεταβολές κατά το Ολόκαινο να είναι λιγότερο έντονες και άρα και λιγότερο αναγνωρίσιμες. Όμως νέα δεδομένα δείχνουν ότι οι ανωμαλίες στο μέγεθος της θερμοκρασίας και η αυξανόμενη εποχικότητα στο 8.2 πιθανά συνέβη και σε χαμηλά μεσαία πλάτη πολύ νοτιότερα από ότι είχε υποστηριχθεί, και στην περιοχή της ανατολικής Μεσογείου και της Ελλάδας με επίδραση σημαντική στους πληθυσμούς.

Η τήξη του πάγου (Laurentide Ice Sheet) και η αποδέσμευση φρέσκου νερού το ~8000 απότομα ανύψωσε τη θαλάσσια στάθμη περίπου 1,4 μέτρα παγκοσμίως (Turney and Brown, 2007). Η ανύψωση της θαλάσσιας στάθμης στο Αιγαίο πέλαγος στην αρχή του Ολόκαινου σημαντικά εμπόδισε την έρευνα των μεσολιθικών και νεολιθικών θέσεων. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές και σε αντίθεση με τα επιχειρήματα των υποστηρικτών της εξάπλωσης-διασποράς, το Αιγαίο στο τέλος της Παλαιολιθικής και τη Μεσολιθική περίοδο (10000-9000 π.σ.) ήταν πυκνοκατοικημένο, ως αποτέλεσμα του πλούτου των πρώτων πηγών και την αρχή της γεωργίας (Lonis et al., 2006). Στοιχεία για την ανύψωση της θαλάσσιας στάθμης παράκτιων θέσεων έχουν μελετηθεί στη βορειοδυτική Πελοπόννησο και Ακαρνανία από το μέσο Ολόκαινο. Οι ρυθμοί ανά μικρές χρονικές περιόδους φαίνονται διαφορετικοί, υψηλοί στο 5500-5000 και χαμηλότεροι στο 4000-5000, με ενδοδιαφορές και σε τεκτονική δραστηριότητα. Η βορειοδυτική Ελλάδα έχει υποστεί συγκριτικά με άλλες περιοχές σημαντική μακροπρόθεσμη σαφή κατάπτωση με τοπικά τεκτονικά γεγονότα γύρω στο 4000 και 2500 π.Χ. και βραχυπρόθεσμες αλλαγές στην χλωρίδα στο Αιγαίο (Vött, 2007). Στην περιοχή του Ιονίου πελάγους εντοπίστηκαν τέσσερα ψυχρά γεγονότα σύντομης διάρκειας. Το πρώτο φαίνεται να είναι η Νεώτερη Δρυάδα (Younger Dryas) και τα άλλα τρία κατά τη διάρκεια του Ολοκαινού. Οι παράγοντες που σχετίζονται φαίνεται να είναι οι μεταβολές της επιφανειακής θαλάσσιας θερμοκρασίας, η αυξημένη θερμοκρασία και η παρουσία αυξημένων ποτάμιων εκροών (Geraga et al., 2002).

Η μελέτη στο Αττικό-Κυκλαδικό ανάγλυφο τα τελευταία 5000 χρόνια έδειξε ότι η απότομη ταχεία ανύψωση του επιπέδου της θαλάσσιας στάθμης έλαβε χώρα πριν το 5.5 χιλ. και την διαδέχθηκε μία αργή σταθερή ανύψωση της τάξεως του 0.9 mm/a έως σήμερα (Poulos et al., 2009).

Στο Παλαμάρι Σκύρου, μία αρχαιολογική θέση πρώιμης και μέσης Χαλκοκρατίας (3500-1700 π.Χ.), μικρομορφολογικές, ιζηματολογικές και παλυνολογικές μελέτες έδειξαν τρεις ορίζοντες παλαιοπεριβάλλοντος, ένα περιβάλλον με ρηχό γλυκό νερό, αργότερα υφάλμυρο με ισχυρή παρουσία ανθρώπινης δραστηριότητας καλλιεργημένης γης και

κτηνοτροφίας και μία περιοχή μεγάλης λιμνοθάλασσας προστατευμένης από θάλασσα (Pavlopoulos et al., 2010).

Οι μελέτες στο σπήλαιο Φράγχθι Αργολίδας, με συνεχή χρήση από την Παλαιολιθική, Μεσολιθική έως και τη Νεολιθική περίοδο, δείχνουν ότι η στροφή από το κρύο κλίμα της τελευταίας παγετώδους στο θερμό κλίμα του Ολόκαινου σηματοδοτεί το τέλος της Παλαιολιθικής και την αρχή της Μεσολιθικής, ενώ το 8000 περίπου σφραγίζει το τέλος της Μεσολιθικής περιόδου. Η πρώιμη Μεσολιθική χαρακτηρίζεται από θερμό και υγρό κλίμα. Θερμές και σχετικά υγρές συνθήκες επικράτησαν και κατά την μέση Νεολιθική. Η πρώιμη και τελική Νεολιθική δείχνουν κλίμα σχετικά κρύο και συνθήκες ξηρασίας (Geraga et al., 2002).

Στοιχεία σε Ήπειρο και Μακεδονία από μελέτες λιμνών με ισότοπα $\delta^{18}\text{O}$ δείχνουν ότι πριν το 5000 περίπου το κλίμα ήταν σχετικά ξηρό, ενώ στο διάστημα 3400-2700 περίπου φαίνεται ανύψωση της στάθμης των υδάτων και μειωμένη εξάτμιση ή/και αυξημένη ιζηματοποίηση. Αργότερα στο διάστημα 2300-1500 εντοπίζονται ξηρότερες συνθήκες και υποχώρηση των υδάτων. Στην Κρήτη σε λιμναίες δειγματοληψίες στη λίμνη του Κουρνά η αρχή της ξηρασίας εκτιμάται στο ~3100 π.σ. (Cavallari and Rosenmeier, 2006).

Η ανάταξη των κλιματικών παραμέτρων από στοιχεία διακύμανσης λιμναίων επιφανειών στην Ευρώπη εισηγούνται διακριτά τοπικά μοντέλα υδρολογικών αλλαγών σε ευρύτερες περιοχές λόγω του 8200 κλιματικού γεγονότος, με τη νότια Ευρώπη να χαρακτηρίζεται από περιόδους ξηρασίας με ανάλογες ανακατατάξεις στη χλωρίδα (Bottema, 1995, 2003). Στη νότια Ευρώπη αναλύσεις σε φασματικό εύρος της γύρης δείχνουν ηχηρές και άμεσες ανταποκρίσεις με αναδόμηση της χερσαίας βλάστησης σε σχέση με την κλιματική αλλαγή. Επαναξιολόγηση παλυνολογικών δεδομένων από την Ήπειρο στην Ελλάδα υποστηρίζει εποχικές αλλαγές στις βροχοπτώσεις με δραστική πτώση υγρασίας από φθινόπωρο σε άνοιξη και πτώση στις θερμοκρασίες.

Στην Ανατολική Μεσόγειο τα παλυνολογικά διαγράμματα, οι ραδιοχρονολογήσεις και η βιοστρωματογραφία δείχνουν σημαντικές διαφορές στην εξέλιξη χλωριδικών ομάδων σε υποπεριοχές, γεγονός που επισημαίνει την ευρεία ποικιλομορφία των κλιματικών αλλαγών σε αυτήν την περιοχή (Bintliff, 1981; Bottema, 1995, 2003; Kotthoff et al., 2008). Ανεπαρκής υγρασία αποτελεί την αιτία για την ~2.0 kyr καθυστέρηση στην επαναδάσωση στο Ολόκαινο στην περιοχή του Αιγαίου και σε σχέση με τη δυτική Ελλάδα. Κατά το Ολόκαινο, η χλωρίδα συνεχόμενα επηρεάστηκε από εκατοενταετούς κλίμακας επεισόδια φθίνουσας υγρασίας. Παλυνολογικά δεδομένα και

ραδιοχρονολογήσεις αποδεικνύουν σημαντικές διαφορές στην εξέλιξη της χλωρίδας και στην περιοχή του Αιγαίου (Bottema, 2003).

Η διάβρωση του εδάφους αποτελεί μία φυσική γεωμορφολογική διαδικασία, ως αποτέλεσμα φυσικής (κλίμα ή/και τεκτονική) και ανθρωπογενούς διατάραξης του οικοσυστήματος. Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι το κλίμα κατά το Ολόκαινο πέρασε από σημαντικές μεταβολές και διακυμάνσεις στην θερμοκρασία και φυσικά με επιχειρήματα της ανθρώπινης επίδρασης στο οικοσύστημα. Συνεχιζόμενη μικρομορφολογική έρευνα σε νεολιθικές θέσεις στον Ελλαδικό χώρο (σπήλαιο Θεόπετρας, Δράκαινας, Α και Β Κουβελέκη σπηλιά, Δισπηλιό) παρέχει στοιχεία για τη σχέση περιβαλλοντικών και πολιτισμικών μεταβλητών (Karkanas, 2002, 2006, 2007, 2010), ενώ μελέτες δείχνουν υψηλούς ρυθμούς ιζηματοποίησης στην πρώιμη νεολιθική (Fuchs, 2007).

Υπάρχουν δεδομένα ότι κατά το Ολόκαινο στη Μεσόγειο φάσεις ξηρασίας έπαιξαν ρόλο στο μορφότυπο των προϊστορικών οικιστικών εγκαταστάσεων. Οι φάσεις αυτές αναγνωρίστηκαν στο τέλος της Μεσολιθικής και πιθανά στην τελική Νεολιθική (Vannière et al., 2009). Διαδικασίες εναπόθεσης στη Θεσσαλία και άλλες περιοχές του Ελλαδικού χώρου ευθύνονται για την ανομοιογένεια των μεσολιθικών θέσεων (Van Andel et al., 1990, 1995) και καταρρίπτουν το μοντέλο εγκατάστασης μεσολιθικών ομάδων αποκλειστικά κοντά σε ποτάμιες περιοχές (Perles, 1989) με παραδείγματα από τον Ελλαδικό χώρο (Kyparissi-Apostolika, 2000, 2003). Σχετικά με παλαιοπεριβαλλοντικές συνθήκες του μέσου-ύστερου Ολόκαινου στην παράκτια πεδιάδα του Μαραθώνα κατά το 6000 π.Χ., παλυνολογικές έρευνες εισηγούνται ένα περιβάλλον που είχε διαμορφωθεί από την ανθρώπινη δραστηριότητα (Kouli et al., 2009). Για την επίλυση της επανακατανομής στις αποθέσεις, υψηλής ανάλυσης χρονομετρικά δεδομένα σε αποθέσεις προέρχονται από κολλούβια και αλλούβια αρχεία στην νότιο Ελλάδα σε σύγκριση με αρχαιολογικά και παλαιοκλιματικά δεδομένα από την ανατολική Μεσόγειο. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν σημαντική σχέση μεταξύ ρυθμού εναπόθεσης και εξέλιξης εγκατάστασης. Αποδεικνύεται υψηλού βαθμού ρυθμός εναπόθεσης κατά την πρώιμη Νεολιθική (7η χιλιετία) στη νότια Ελλάδα, επιχείρημα που υποστηρίζει ότι η διάβρωση του εδάφους κατά το Ολόκαινο αιτιολογείται και από ανθρώπινη δραστηριότητα (Fuchs, 2007). Αυτό εξηγεί τις ταχέως ρυθμού εναποθέσεις κατά την πρώιμη Νεολιθική σε σχέση με την υψηλή υγρασία στην ανατολική Μεσόγειο, γεγονός το οποίο συνεχίστηκε έως το μέσο Ολόκαινο.

Διακριτές φάσεις πρόσχωσης ρευμάτων, διάβρωσης εδαφών και σταθερότητας της γεωμορφολογίας στην κοιλάδα της Δράμας τα τελευταία 7000 έτη συνδέονται άμεσα με μακροπρόθεσμες αλλαγές στη χρήση γης (Lespez, 2003). Χαμηλά επίπεδα αλλουβιακών

αποθέσεων καταγράφηκαν κατά τη Νεολιθική και πρώιμη Χαλκοκρατία (7400-4000 cal. BP), ενώ μέτριοι ρυθμοί αλλούβιας πλήρωσης αποτυπώθηκαν κατά την ύστερη Χαλκοκρατία (3600-3000 π.σ.).

Μία σειρά παλαιοοικολογικών και παλαιοβοτανολογικών μελετών έχει επικεντρωθεί σε προϊστορικές ανθρωπογενείς αποθέσεις στον Ελλαδικό χώρο. Επί πλέον το παλυνολογικό αρχείο στην Ελλάδα περιέχει πλούσιο υλικό για το παλαιοπεριβάλλον και τις κλιματικές αλλαγές κατά το Ολόκαινο σε περιοχές ποταμών, λιμνών και ελωδών περιοχών κυρίως στη βόρεια και βορειοδυτική Ελλάδα (Bottema, 1995; Odile et al., 2011). Σε σύνθεση με τα στοιχεία αυτά διενεργούνται και ανθρακολογικές μελέτες με σκοπό την ανάγνωση του παλαιοπεριβάλλοντος, των δραστηριοτήτων των ομάδων και την αλληλοεπίδραση περιβάλλοντος και πληθυσμών (Ntinou and Badal, 2000).

Περίληψη

Η παραδοσιακή θεωρία ότι το Ολόκαινο χαρακτηρίζεται από γενικευμένη κλιματική ομοιομορφία έχει πλέον καταρριφθεί. Σε εξέλιξη παλυνολογικές, ιζηματολογικές, γεωμορφολογικές, βιοστρωματογραφικές, οικοστρωματογραφικές και ανθρακολογικές έρευνες στην Ελλάδα, στη βόρεια και νοτιανατολική Ευρώπη και στη Μεσόγειο, δείχνουν ευρεία ποικιλομορφία μικροκλιματικών γεγονότων. Αναλύσεις σε προϊστορικές θέσεις, σπηλαιώδη αποθέματα, λιμναία και ποτάμια συστήματα στην Ήπειρο, στη Θεσσαλία, Πελοπόννησο, Κρήτη, στο Αιγαίο και στην Αττική τεκμηριώνουν διακριτές φάσεις προσχώσεων, ρυθμού εναπόθεσης και ιζηματογένεσης, διαβρώσεις εδαφών, μεταβολές και διακυμάνσεις στην θερμοκρασία, εναλλασσόμενη υγρασία, ξηρασία και βροχόπτωση, αλλαγές στο επίπεδο των υδατικών συλλογών, τεκτονικά φαινόμενα με επακόλουθες ανακατατάξεις στη χλωρίδα και στην εξέλιξη χλωριδικών ομάδων σε υποπεριοχές, γεγονός που επισημάνει την ευρεία ποικιλομορφία των μικροκλιματικών αλλαγών. Υπάρχουν στοιχεία που αντιστοιχούν τα φαινόμενα αυτά με αλλαγές στη χρήση γης από τις τοπικές ομάδες, επιλεγμένα οικιστικά μοντέλα και πρότυπα εγκαταστάσεων, μεταναστευτικά κύματα και διαχείριση φυσικού περιβάλλοντος. Η ποικιλομορφία των περιβαλλοντικών παραμέτρων στις προϊστορικές αποθέσεις του Ελλαδικού χώρου και η διαδικασία επιλεκτικών στρατηγικών των ομάδων σχετικά με το οικοσύστημα, αλλά συχνά παράμετροι μη ανιχνεύσιμοι, αποτελούν βασικούς άξονες στην παρούσα μελέτη καθώς εισηγούνται εναλλακτικές υποθέσεις για την αιτιοπαθογένεια των νοσημάτων.

2.2. Το χρονολογικό πλαίσιο και η πολυπλοκότητα της Ελληνικής προϊστορίας

Όπως προαναφέρθηκε, οι κοινωνίες της Μεσολιθικής, κατά την εκπνοή της τελευταίας Παγετώδους θεωρούνται ομάδες μετακινούμενων κυνηγών-τροφοσυλλεκτών. Στη δυτική Ευρώπη οι Μεσολιθικές ομάδες συνυπήρξαν χρονικά με τις καλλιεργητικές Νεολιθικές κοινωνίες της Εγγύς Ανατολής (Budja, 1999, 2001; Demoule and Perlès, 1993; Mellaart, 1967, 1975; Whittley, 1996). Ως εκ τούτου, ενώ οι μεσολιθικοί πολιτισμοί στην Ευρώπη διήρκεσαν σχεδόν μέχρι το 3000 π.Χ. οι νεολιθικές κοινότητες αναπτύχθηκαν στην Εγγύς Ανατολή στο διάστημα 9000-6000 π.Χ. Η ποικιλομορφία σε δομές και χρονολογήσεις πιθανολογείται ότι είναι το αποτέλεσμα της προσαρμογής των ανθρώπων στις βαθμιαίες κλιματικές αλλαγές που επέφερε η υποχώρηση των παγετώνων και η ανάπτυξη των δασών στην Ευρώπη (Bar-Yosef, 1998). Αυτό που θεωρείτο διαισθητική υπόθεση, θεωρείται σήμερα ορθή ερμηνεία και λογικό συνεχές.

Στην Ελλάδα η Μεσολιθική περίοδος, βάσει ραδιοχρονολογήσεων αρχίζει περίπου το 8300 π.Χ. και φαίνεται να λήγει το 7000 π.χ. (Facorellis, 2003). Η έρευνα για τον καθορισμό του χρονολογικού και βιοπολιτισμικού ορίου μεταξύ Μεσολιθικής και Ακεραμικής περιόδου στον Ελλαδικό χώρο βρίσκεται σε εξέλιξη αφού πλέον υπάρχουν στοιχεία από ανασκαφική έρευνα (Kyparissi-Apostolika, 2000). Αυτή η συλλογιστική προκύπτει από τις έως πριν μία εικοσαετία επιφυλάξεις και αμφιβολίες για το κατά πόσο ο ελληνικός γεωγραφικός χώρος ήταν κατοικημένος κατά την Μεσολιθική περίοδο, θεωρία που βασίζονταν στην απουσία αρχαιολογικών μαρτυριών για αυτήν την περίοδο (Perlès, 1989, 2003). Είχε διατυπωθεί η άποψη ότι στον Ελλαδικό χώρο υπήρχε κενό ανάμεσα στην Παλαιολιθική και την Νεολιθική περίοδο με έρευνες από τη δεκαετία του 1960. Όπως επανειλημμένα έχει αναφερθεί, την έναρξη του νεολιθικού πολιτισμού απέδιδαν σε αθρόες μετακινήσεις πληθυσμών από ανατολικά, όπου είχαν ήδη αναπτυχθεί νεολιθικοί πολιτισμοί (Runnels, 1995; Runnels and van Andel, 1988) με κατά περίπτωση όρους γεωγραφικής διαφοροποίησης (Perlès, 1994, 1995, 2003).

Τα επιχειρήματα καταρρίφθηκαν μετά την δημοσίευση των αποτελεσμάτων των ανασκαφών στο το σπήλαιο Φράγχθι στην Αργολίδα (Farrand, 2000, 2003; Hansen, 1991; Jacobsen, 1981) και στο σπήλαιο Θεόπετρα στη Θεσσαλία (Kyparissi-Apostolika, 2000, 2003). Επιπρόσθετα, στον Ελλαδικό χώρο, η μετάβαση από τη Μεσολιθική στη Νεολιθική περίοδο έχει τεκμηριωθεί από εμπειρισταωμένες μελέτες σε ανάλογες θέσεις (Koumouzelis et al., 1996; Runnels et al., 2005; Sampson, 1998, 2001, 2002; Sampson et al. 2002; Sordinas, 1969). Σε κάποιες περιοχές του Ελλαδικού χώρου, τη Μεσολιθική διαδέχεται η προκεραμική ή ακεραμική Νεολιθική (6800-6500 π.Χ.), μία περίοδος που

αποτελεί έντονο πεδίο αρχαιολογικής έρευνας. Σε εξέλιξη βρίσκονται αναλύσεις ραδιοχρονολόγησης και μικρομορφολογίας με σκοπό την χρονολογική, στρωματογραφική και πολιτισμική συσχέτιση των δεδομένων για να εγκαθιδρυθεί το προφίλ αυτών των περιόδων στον Ελλαδικό χώρο.

Όπως προαναφέρθηκε, η Νεολιθική περίοδος ξεκίνησε περίπου το 10000 π.Χ. στην Ανατολή και το 5500 π.Χ. στην κεντρική Ευρώπη, ενώ οι πρωιμότεροι οικισμοί στην Ελλάδα χρονολογούνται λίγο μετά το 7000 π.Χ. περίπου έως το 3000 π.Χ. Σύμφωνα με την παραδοσιακή αρχαιολογία, πρόκειται για μια περίοδο κατά την οποία θεσμοθετείται σε μεγάλο εύρος η εξημέρωση των φυτών και των ζώων, η γεωργική οικονομία, η μόνιμη εγκατάσταση και η χρήση της κεραμικής. Την τελευταία εικοσαετία θεωρείται ότι η μόνιμη εγκατάσταση και η κεραμική είναι πρακτικές πλέον περίπλοκες και δεν υιοθετούνται συλλήβδην αλλά ανάλογα με τοπικές κοινωνικές διεργασίες. Η χρήση του όρου "Νεολιθική" ως χρονολογικού εργαλείου προκύπτει κυρίως από την συνειδητοποίηση ότι η Νεολιθική δεν είναι ένα ενιαίο φαινόμενο αλλά ένα εξελικτικό στάδιο. Τα στοιχεία που συνήθως συνδέονται με τη Νεολιθική δεν αποτελούν ένα πακέτο, αλλά πρακτικές τις οποίες οι κοινωνίες υιοθετούσαν κατά περίπτωση (Andreou et al., 1996, 2001; Bailey, 2000). Στον Ελλαδικό χώρο, η μελέτη της Νεολιθικής διαιρείται, με βάση τα αρχαιολογικά ευρήματα, κυρίως της κεραμικής, σε τέσσερις περιόδους χωρίς σαφή όρια μεταξύ τους (συμβατική χρονολόγηση): αρχαιότερη Νεολιθική (6500-5600 π.Χ.), μέση Νεολιθική (5600-5300 π.Χ.), νεότερη Νεολιθική (5300-4500 π.Χ.) και τελική Νεολιθική (4500-3000 π.Χ.) με εναλλακτικές χρονολογικές κατηγοριοποιήσεις βάσει κεραμικής τυπολογίας (NN1α, NN1β).

Η αρχή της εποχής του Χαλκού στην Εγγύς Ανατολή υπολογίζεται γύρω στο 3.300 π.Χ. με την ανάπτυξη «σύνθετων» κοινωνικο-οικονομικών δομών και «αστικών» πολιτισμών. Ως εποχή του Χαλκού στον Ελλαδικό χώρο περί το 3200 π.Χ. θεωρείται η περίοδος κατά την οποία έχουν αναπτυχθεί ευρείες εμπορικές δραστηριότητες στο Αιγαίο (Renfrew, 1977) και σύνθετα πολιτισμικά σχήματα (Dickinson, 2006; Manning, 1995). Με την Πρωτοελλαδική εποχή αρχίζει το παραδοσιακό χρονολογικό σύστημα που διαιρεί την εποχή του Χαλκού σε πρώιμη, μέση και ύστερη, ενώ γεωπολιτισμικά διακρίνεται στον Ελλαδικό (Μυκηναϊκό), Κυκλαδικό και Κρητικό (Μινωϊκό) πολιτισμό. Η έρευνα και πάλι επικεντρώνεται σε αντικρουόμενες θεωρίες εισβολών με νέα βιοαρχαιολογικά στοιχεία, ενώ η επιρροή του Μινωϊκού και του Μυκηναϊκού πολιτισμού στο τέλος της εποχής του Χαλκού αποτελεί πεδίο ερευνητικής προβληματικής (Andreou et al., 1996, 2001; Coleman, 1992; Mylonas, 1966; Tsountas, 1897).

Νέα δεδομένα από την αρχαιολογική έρευνα σε προϊστορικές θέσεις του Ελλαδικού χώρου σαφώς τεκμηριώνουν την εξόρυξη, τη χρήση και την εκμετάλλευση μετάλλων πριν από την εποχή του Χαλκού, στη Νεολιθική της 5^{ης} χιλιετίας (Ζάχος, 2010). Τα ευρήματα αυτά αμφισβητούν το καθιερωμένο σχήμα διαίρεσης της προϊστορίας και επαναθεωρούν τα χρονολογικό και πολιτισμικό της πλαίσιο.

2.3. Η γενετική έρευνα: μηχανισμοί πληθυσμιακών ανακατατάξεων στον Ελλαδικό χώρο κατά το Ολόκαινο ως συνιστώσες στην επιδημιολογική μελέτη

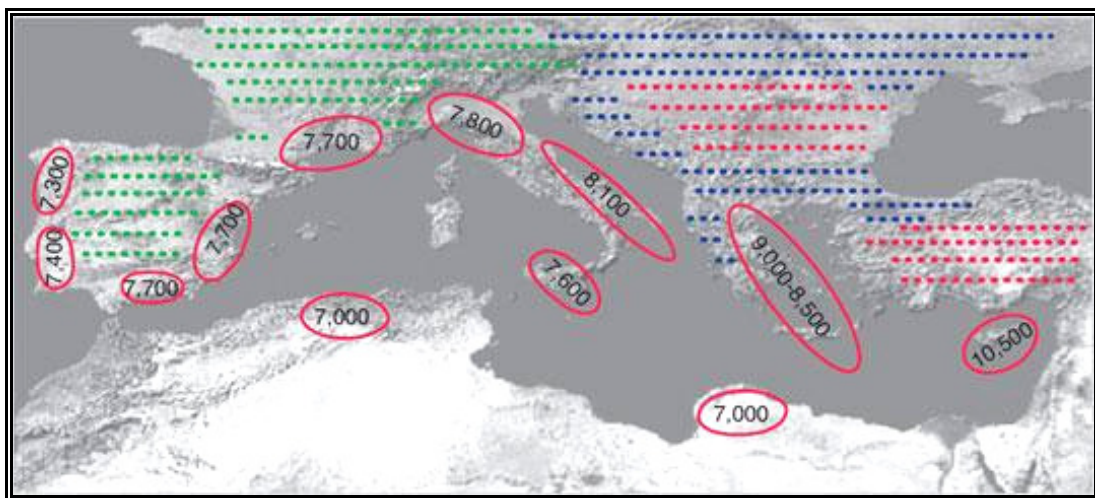
Στο πλαίσιο των φιλοσοφικών ρευμάτων που επηρέασαν την αρχαιολογική ερμηνεία της νεολιθικοποίησης, υπάρχει μία σειρά βασικών κοινωνικο-οικονομικών θεωριών που ερμηνεύουν το φαινόμενο της Νεολιθικής «επανάστασης» της γεωργίας: η οικονομική θεωρία του πολιτισμικού υλισμού, η οποία πρεσβεύει την αρχή κόστους-οφέλους στην εφαρμογή της γεωργίας, η ιδεαλιστική θεωρία που εισηγείται ως αιτία την ανακάλυψη από ένα χαρισματικό άτομο με επαγόμενη εξάπλωση μέσω ιδεολογικής-πολιτισμικής μεταφοράς ή πιθανά από εγγενείς ομάδες μέσα από τη διασπορά πρότυπων κοινωνικοπολιτισμικών ιδεών και σχημάτων με μιμήσεις, σχέσεις και δανεισμούς (Tilley, 1994) και η Μαλθουσιανή θεωρία η οποία υποστηρίζει ότι η γεωργία εγκαθιδρύθηκε διότι κάθε βιώσιμο οικοσύστημα υπερπληρώθηκε και έτσι η πληθυσμιακή πίεση έφερε αναγκαστικά τη γεωργία. Σύμφωνα με τον Malthus (1798) η πληθυσμιακή αύξηση, ως εξαρτώμενη μεταβλητή, περιορίζεται από την αύξηση της διαθεσιμότητας των πρώτων πηγών, ώστε κατά αυτόν τον τρόπο η πληθυσμιακή αύξηση εξαρτάται από εξωγενείς παράγοντες όπως η τεχνολογία και η παρθένα γη για νέα αγροτική παραγωγή. Αντίθετα, η Boserup (1965) υποστηρίζει ότι η γεωργική εντατικοποίηση και η τεχνολογική εξέλιξη είναι τα αποτελέσματα της αυξανόμενης πληθυσμιακής πυκνότητας όχι η αιτία. Η πληθυσμιακή αύξηση είναι η ανεξάρτητη μεταβλητή με βάση τη θεωρία ότι οι άνθρωποι παράγουν βάσει του νόμου της ελαχίστης προσπάθειας. Θεωρίες με μαρξιστικό υπόβαθρο υποστηρίζουν ότι δυναμικοί μοχλοί στην παραγωγικότητα προϋποθέτουν μία εξελισσόμενη τάξη με υψηλή παραγωγικότητα και εξειδικευμένη τεχνολογία, ενώ μοντέλα ενέργειας συστήματος εμπλέκονται με ανάλογα επιχειρήματα, όπως πληθυσμιακή αύξηση, φέρουσα χωρητικότητα (carrying capacity), εξωγενή σοκ, διαφοροποίηση σε δομικές αλλαγές και λειτουργικές διαδικασίες.

Μέσα σε αυτό το γενικευμένο θεωρητικό πλαίσιο αναπτύσσονται εναλλακτικά σχήματα που εισηγούνται διαφορετικούς μηχανισμούς στην εξέλιξη της γεωργικής

παραγωγής. Όπως αναφέρθηκε, για περισσότερο από ένα αιώνα, η πρώιμη Ευρωπαϊκή γεωργία θεωρείτο ότι είχε έλθει από την Εγγύς Ανατολή με άμεσες κοινωνικοπολιτισμικές επαφές (Childe, 1925; Trigger, 1989). Η εξάπλωση της γεωργίας ως απλής μετανάστευσης των πρώτων γεωργών οι οποίοι επικράτησαν των αυτόχθονων κυνηγών και τους μετέδωσαν τη γνώση της καλλιέργειας και της εκτροφής των εξημερωμένων ζώων θεωρείται ότι τεκμηριώνεται από τη σημαντική ομοιότητα στα παράγωγα του υλικού πολιτισμού (material culture) των δύο περιοχών, της Εγγύς Ανατολής και νοτιοανατολικής Ευρώπης (Price, 2000). Περαιτέρω, σειρά θεωριών για την απαρχή της γεωργίας επικεντρώνεται σε περιβαλλοντικές, δημογραφικές και πολιτισμικές παραμέτρους, σε εξελικτικά μοτίβα μονομεταβλητών ή πολυμεταβλητών αλληλοεπιδράσεων (Demographic theories, Oasis Theory, Hilly Flanks theory, Feasting model, Evolutionary-Internationality model), ενώ σημαντικός αριθμός ερευνητών μελετά την δυναμική επίδραση των νεολιθικών γεωργών της Εγγύς Ανατολής στην Ευρώπη (εικ. 4) και εξετάζει αν αυτή συνετελέσθη και μέσα από κοινωνικοπολιτισμικές επαφές (Mihailovič, 2007).

Στην έρευνα για τη νεολιθικοποίηση στην Ευρώπη περιλαμβανομένης της Ελλάδας, κυριαρχούν τρία βασικά θεωρητικά μοντέλα με τις εξελισσόμενες κατά περίπτωση παραλλαγές: 1. αυτό της αυτόχθονης εξέλιξης (Andreou et al., 2001; Θεοχάρης 1981; Higgs and Jarman 1972; Kotsakis, 2001), που υποστηρίζει την μερική εισαγωγή φυτών και ζώων με επιτυχή υιοθέτηση από τις γηγενείς ομάδες και απουσία μετακινήσεων και μεταναστεύσεων, διασπορά πολιτισμικών δομών, εμπορικών επαφών και ανταλλαγών μεταξύ τροφосуλλεκτών και πρώτων γεωργών σε συνοριακές περιοχές με κατά περίπτωση μικρές μετακινήσεις (Zvelebil, 2000, 2002). 2. το μοντέλο της δημογραφικής έκρηξης, μετανάστευσης και πληθυσμιακής διάχυσης-σύντηξης (demic fusion), ως καταλυτικό γεγονός της νεολιθικοποίησης και απαρχής της γεωργίας (Ammerman and Cavalli-Sforza, 1984; Cavalli-Sforza et al., 1995). Χρησιμοποιεί κυρίως γενετικά δεδομένα και ανάλυση βασικών συνιστωσών (principal component analysis), όπου κάθε μία από τις συνιστώσες αντιπροσωπεύει και σημαντικά ιστορικά γεγονότα. Την κύρια συνιστώσα αποτελεί η συγχώνευση (demic fusion) σε μία αλληλουχία συνεχών μετακινήσεων από Ανατολική Μεσόγειο (Renfrew, 2000) και βαθμιαία αντικατάσταση παλαιών ομάδων μέσα από πολλές γενεές. Οι Ammerman & Cavalli-Sforza (1984) έδειξαν ότι οι πλέον πρώιμες νεολιθικές θέσεις εντοπίζονται στην νοτιοανατολική Ευρώπη και συστηματικά φθίνουν χρονολογικά σε δυτική επέκταση. Στο πρωταρχικό στάδιο της δόμησης της θεωρίας, το μοντέλο της πληθυσμιακής διάχυσης-σύντηξης (demic diffusion) εξελίσσεται σε τρία βασικά στάδια: α) πληθυσμιακή αύξηση ως συνέπεια νέων διαθέσιμων πρώτων υλών και

πηγών, β) διασπορά μέσα και δια μέσου μίας περιοχής που δεν είχε κατοικηθεί από την συγκεκριμένη ομάδα σε περιοχές με χαμηλή πληθυσμιακή πυκνότητα και γ) περιορισμένη πρωταρχικά μίξη με τους πληθυσμούς που συναντώνται κατά τη διαδικασία. Η μελέτη υπό τον Luca Cavalli-Sforza (Cavalli-Sforza and Piazza, 1993) έδειξε ότι, εάν η μίξη μεταξύ των πρώτων γεωργικών ομάδων και των κυνηγών-τροφοσυλλεκτών δεν επιτελεσθεί άμεσα, η διαδικασία αυτή καταλήγει σε εγκαθίδρυση ευρέος φάσματος γενετικά βαθμωτών μεταβολών (gradients). Λόγω του ότι ευρέος φάσματος μεταβολές (gradients) στην Ευρώπη με κατεύθυνση νοτιοανατολικά-βορειοδυτικά αναγνωρίζονται σε εμπειρικές γενετικές μελέτες από τους (Cavalli-Sforza, 1995; Chikhi, 2002) είναι πιθανό ότι η εξάπλωση της γεωργίας στην Ευρώπη να εξελίχθηκε με την επέκταση και διασπορά των γεωργών, πιθανά από την περιοχή της Εγγύς Ανατολής. Αυτό αναφέρεται ως το Νεολιθικό μοντέλο της πληθυσμιακής διάχυσης (demic diffusion) (Cavalli-Sforza and Piazza, 1993). 3. το τρίτο μοντέλο εμπλέκει αυτόχθονες κυνηγούς-τροφοσυλλέκτες και νεοαφιχθέντες από την Εγγύς Ανατολή (Perles, 1994, 1995). Υποστηρίζει την αλληλοεπίδραση των γηγενών μεσολιθικών ομάδων και των γεωργών της Εγγύς Ανατολής, με γεωγραφικά διαφοροποιημένη αποίκηση από μικρές θαλάσσιες πρωτοπόρες ομάδες με προϋπόθεση το μικρό μέγεθος των μεσολιθικών πληθυσμών που απορροφήθηκαν από τους προηγμένους οικονομικά και κοινωνικά νεολιθικούς εποίκους. (Perles, 2003). Μέσα στο πλαίσιο αυτών των θεωριών, αναπτύχθηκαν επιχειρήματα ότι οι κλιματικές αστάθειες και η πτώση της θερμοκρασίας μετακίνησε τους γεωργούς μετά το 6000 από τη Βουλγαρία στην βόρεια Θράκη.



Εικόνα 4. Κόκκινο: Ν άποικοι, μπλε: Μ-Ν σύντηξη, πράσινο: πολιτισμική διάχυση

Νέα δεδομένα, που δέχονται μικτά σχήματα, δείχνουν ότι η πρώιμη γεωργική παραγωγή στην Ευρώπη έλαβε χώρα σε περιοχές που ήδη δραστηριοποιούνταν κυνηγητικές-τροφοσυλλεκτικές ομάδες, γεγονός που πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη σε σχέση με την εξάπλωση της καλλιέργειας (Dennell, 1985, 1992). Μεταξύ άλλων περιοχών στην Ευρώπη και στον Ελλαδικό χώρο, πρόσφατα δεδομένα τεκμηριώνουν την απαρχή της γεωργικής οικονομίας στην Κύπρο ήδη από το 9000 π.σ. (Manning et al., 2010). Αυτή η διαφορά αποτελεί το πεδίο αντεγκλήσεων μεταξύ των υποστηρικτών της θεωρίας της μετανάστευσης (diffusionists) και αυτών της αυτόχθονης προέλευσης (indigenists) της γεωργικής οικονομίας.

Η στροφή στην έρευνα της νεολιθικοποίησης περαιτέρω επικεντρώνεται σε γενετικές αναλύσεις ανθρωπίνων σκελετικών δειγμάτων καθώς και αρχαιοζωολογικού (Bradley, 2000; Zeder et al, 2006; Conolly et al., 2011) και παλαιοβοτανολογικού υλικού (Fuchs, 2007; Jones, 2000). Σε αυτό το πλαίσιο, το γεγονός των μεταναστεύσεων των πληθυσμών στην προϊστορία αποτελεί σημαντική παράμετρο στην ερμηνεία της παρούσας μελέτης και σχετίζεται άμεσα με την έκφραση συγκεκριμένων νοσημάτων.

Οι μεταναστεύσεις ή/και οι επαγόμενες δημογραφικές επεκτάσεις αφήνουν το σήμα τους στους πολυμορφισμούς του DNA των ανάλογων πληθυσμών. Η δημογραφική αύξηση παράγει συγκεκριμένα επεισόδια εστιγμένης εξέλιξης (punctuated evolution) προκαλώντας γεωγραφική εξάπλωση ενός αρχικά μικρού μεγέθους πληθυσμού σε μεγάλη περιοχή, την πληθυσμιακή διάχυση (demic diffusion). Κατά την επέκταση του πληθυσμού, ένα σχετικά στενό κύμα διαμορφώνεται, που ορίζεται ως το άκρο του κύματος διάδοσης (wave of advance) του πληθυσμού και το οποίο προωθείται με ένα σταθερό ακτινωτό ρυθμό. Είναι εφικτό να εκτιμηθεί η καταγωγή μίας μετάλλαξης μέσα από τη μελέτη των περιοχών των μεταλλάξεων. Ωστόσο, το εγγενές πρόβλημα που εμπεριέχεται σε ένα στοχαστικό αποτέλεσμα γεννά την αβεβαιότητα εάν η μετάλλαξη λίγο μετά την εμφάνισή της αποφασίζει εάν θα ταξιδέψει με ταχύτητα και παράγει περισσότερες μεταλλάξεις στο τέλος της επέκτασης ή θα παραμείνει σταθερή και συνεπακόλουθα κατά μέσο όρο λιγότερο επιτυχής (Edmonds et al., 2004). Με αναλύσεις μιτοχονδριακού DNA, των αυτοσωμικών μικροδορυφορικών περιοχών, με πολυμορφισμούς του μη ανασυνδυασμένου τμήματος του χρωμοσώματος Y (NRY), η γεωγραφία των κύριων απλότυπων δείχνει ένα συγκεκριμένο πρότυπο με ποιοτική ερμηνεία του τόπου και χρόνου των σημαντικών μεταλλάξεων που σηματοδότησαν την ανθρώπινη εξάπλωση στη Νεολιθική και διαγράφει τις οδούς διασποράς με σκοπό την επιδημιολογική μελέτη των μετακινούμενων πληθυσμών.

Η φυλογένεση του ανθρώπινου χρωμοσώματος Υ όπως ορίζεται από μοναδικό συμβάν πολυμορφισμών έχει αναλυθεί σε λεπτομέρεια. Η αναδυόμενη εικόνα της γεωγραφικής κατανομής διαφορετικών κλάδων του εξελικτικού δένδρου (απλότυποι) και η δυνατότητα να χρονολογηθούν γενετικά αποτελούν σημαντικά εργαλεία στην ανάταξη κυρίως της πληθυσμιακής αναδόμησης, επανεγκατάστασης και δημογραφικής επέκτασης. Μοντέλα ποικιλότητας μεταξύ χρωμοσωμάτων που προέρχονται εκτός Ευρώπης πιθανά αναγνωρίζονται συχνά ως αποτέλεσμα μη συνεχών διαδικασιών που συμβαίνουν μέσα στην Ευρώπη. Η έρευνα στην ανάλυση του Υ χρωμοσώματος άλλοτε ενδυναμώνει το μοντέλο της πληθυσμιακής διάχυσης-σύντηξης (demic fusion) και άλλοτε το αμφισβητεί, ενώ κάποιες μελέτες ενισχύουν την πολιτισμική διασπορά ή υποστηρίζουν ευρύτερη ποικιλομορφία και συνθετότητα στην Ευρώπη και μεγαλύτερο παλαιολιθικό και μεσολιθικό πληθυσμιακό μέγεθος (Richards et al., 1996) με συνέχεια από παλαιολιθικές ομάδες (Haak et al., 2006).

Οι πληθυσμιακοί γενετιστές συνδέουν το πατρικό Υ χρωμόσωμα με γονιδιακή ροή και αντικειμενικοποιημένο το μεσολιθικό-νεολιθικό υπο-απλότυπο I1b και τους νεολιθικούς J, E με τη νεολιθικοποίηση στην Μεσόγειο και νοτιοανατολική Ευρώπη. Το πρότυπο της χωροθετικής κατανομής των Hg E και Hg J σε επίπεδο μοριακής ανάλυσης διευκολύνει το φιλτράρισμα των νεολιθικών γεωργών στην νοτιοανατολική Ευρώπη και την πολιτισμική προσαρμογή στη δυτική και βόρεια Ευρώπη από γηγενείς μεσολιθικούς πληθυσμούς (Semino et al., 2004). Προτείνεται ότι στην κεντρική Ευρώπη η πολιτισμική επικράτηση είναι η αιτία, ενώ η δημική σύντηξη στη νότια Ευρώπη (Sampietro et al., 2007). Επιπλέον, το διάστημα εξαπλώσης του κλάδου V13 του απλότυπου E τοποθετήθηκε γύρω στα 5300. Αυτά τα δεδομένα φαίνεται ότι είναι συμβατά με τα κλιματολογικά φαινόμενα αλλαγών στο Ολόκαινο.

Συγκεκριμένα, διεξάγονται έρευνες για τη γεωγραφική και χρονική προέλευση των J απλότυπων που έχουν συσχετισθεί με την επέκταση των αγρο-κτηνοτροφικών νεολιθικών οικονομιών της νοτιοανατολικής Ευρώπης, Ανατολίας, Εγγύς Ανατολής, Μεσοποταμίας και του Ιράν. Υπάρχουν στοιχεία ότι οι J απλότυποι με Υ χρωμόσωμα προήλθαν από την παραθαλάσσια περιοχή της ανατολικής Μεσογείου κατά την τελευταία μεγίστη παγετώδη (20000 π.Χ.) και εξαπλώθηκαν στην ανατολική Ανατολία λίγο νωρίτερα από την Νεώτερη Δρυάδα (Younger Dryas). Με την άφιξη του Νεολιθικού πακέτου, ο J2a-M410 επεκτάθηκε στην κεντρική και δυτική Ανατολία, Κρήτη και νότια Ιταλία. Ο απλότυπος J διαιρείται σε δύο κλάδους τον J1 και J2. Η χρονική τους ένταξη, ο J1 το 8400, ειδικά με μετρήσεις ρυθμού μικροδορυφορικών μεταλλάξεων (microsatellite

mutation rates), και ο J2 το 3600, δείχνει ότι το γενετικό αρχείο στην νοτιοανατολική Ευρώπη και Μεσόγειο θεωρείται ως παλίμψηστο συνεχών δημογραφικών δυναμικών. Επανελεγχόμενα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο απλότυπος J2b-M241 αντιστοιχεί με τη νεολιθική περίοδο και έχει διαφορετική προέλευση και μοτίβο μετακίνησης από τον απλότυπο J2a-M410 και ότι ο J2b-M241 πιθανά είχε εμπλακεί στη διαδικασία ανάμιξης με τις μεσολιθικές ομάδες, κατά αυτόν τον τρόπο αποτελώντας το πρώτο πληθυσμιακό πακέτο που εισήγαγε την γεωργία στην Ευρώπη. Περαιτέρω, οι απλότυποι I και E-V13 ήταν αντιπροσωπευτικοί των μεσολιθικών ομάδων ήδη εγκατεστημένων στην περιοχή που υιοθέτησαν την γεωργική οικονομία και τεχνολογία εισαγμένη από τους γεωργούς εποίκους της Εγγύς Ανατολής.

Έρευνα με ανάλυση του Y χρωμοσώματος σε νεολιθικούς πληθυσμούς του Ελλαδικού χώρου από την κυρίως Ελλάδα και την Κρήτη κατέδειξαν ότι τα δείγματα από τη νεολιθική Ελλάδα εμφανίζουν στενή συγγένεια με αυτά της Βαλκανικής, ενώ η Κρήτη εμφανίζει ομοιότητα με την κεντρική και Μεσογειακή Ανατολία. Το J2b-M12 είναι συχνό στη Θεσσαλία και Μακεδονία, ενώ το J2a-M410 εμφανίζεται σπάνια. Αντίθετα, η Κρήτη, όπως η Ανατολία, εμφανίζει υψηλή συχνότητα στο J2a-M410 και χαμηλή στο J2b-M12.

Αυτή η διχοτόμηση είναι παράλληλη με το αρχαιοβοτανολογικό υλικό. Το διάστημα εξάπλωσης της ποικιλομορφίας του YSTR για τον απλότυπο E3b1a2-V13 στην Πελοπόννησο είναι συνεπές με εγγενή Μεσολιθική παρουσία. Σε συνέχεια, δυο απολύτως διακριτοί απλότυποι, ο J2a1h-M319 και ο J2a1b1-M92, εμφανίζουν δημογραφικές ιδιότητες συνεπείς με την εξάπλωση στην Κρήτη κατά τη Χαλκοκρατία, από την βορειοδυτική-δυτική Ανατολία και Συρο-Παλαιστίνη, ενώ μία εισροή από την χερσαία Ελλάδα, τη Μυκηναϊκή, στην Κρήτη τεκμηριώνεται από τις σχετικές συχνότητες του απλότυπου V13 (King et al., 2008).

Η τρέχουσα έρευνα επιβεβαιώνει την παρουσία μιας σημαντικής πληθυσμιακής αναδόμησης κατά τη διάρκεια της εξάπλωσης του απλότυπου J στην Ευρώπη και επεισόδια εστιγμένης εξέλιξης σε δημογραφικές ανακατατάξεις στην μετα-νεολιθική περίοδο, συμβατή με την εξάπλωση του Ελληνικού στοιχείου (Di Giacomo et al., 2004).

Αντίθετα, άλλη έρευνα δείχνει ότι ο απλότυπος I είναι ο μόνος αυτόχθονος απλότυπος που περιορίζεται αποκλειστικά στην Ευρώπη, με κορύφωση της καμπύλης συχνότητας σε δύο περιοχές, τη Σκανδιναβία και τη νοτιοανατολική Ευρώπη. Ο I1b υποκλάδος δείχνει την υψηλότερη κορύφωση στη νοτιοανατολική Ευρώπη, γεγονός που τονίζει ισχυρή δημογραφική συνέχεια στην περιοχή (Battaglia et al., 2009).

Η γενετική ανάλυση του τύπου στο σκελετικό υλικό Ανώτερης Παλαιολιθικής, Μεσολιθικής και Νεολιθικής περιόδου σε θέση του Ελλαδικού χώρου, μέσα στο όριο των περιορισμών ανεπαρκούς δειγματοληψίας, επιβεβαιώνει με την εγκαθίδρυση ενός διανυσματικού μοντέλου τις κύριες συνιστώσες. Γενετική εκτροπή με επακόλουθο γενετική μίξη που οδήγησε στην εξέλιξη μίας βαθμιαίας μεταβολής από νοτοανατολικά προς βορειοδυτικά διαφαίνεται στους απλότυπους της Θεόπετρας. Αυτή η μεταβολή αποτελεί το επακόλουθο των ανυσμάτων που αντιστοιχούν στην μίξη της ανατολικής Μεσογείου, νοτιοδυτικής Γαλλίας, Κανταβρίας, Ουκρανίας και κεντρικής Ρωσίας (Evison et al., 2000). Κάποια αποτελέσματα από κρανιομετρικές μελέτες είναι συμβατά με το μοντέλο μίας συνεχούς πληθυσμιακής διάχυσης (demic diffusion) στην νοτιοανατολική και αργότερα στην κεντρική Ευρώπη από τον πυρήνα της νοτιοδυτικής Ασίας με γενετικά δεδομένα που εισηγούνται σημαντική γενετική προσφορά των γεωργών της νοτιοδυτικής Ασίας στη νέα γονιδιακή δεξαμενή της Ευρώπης (Pinhasi and Cramon-Taubade, 2009). Η μελέτη αυτή δεν υποστηρίζει σημαντική μίξη μεταξύ αυτόχθονων μεσολιθικών και νεολιθικών ομάδων, όπως κάποιοι αρχαιολόγοι και γενετιστές εισηγούνται.

Σε αντίθεση με το μοντέλο της πληθυσμιακής διάχυσης-σύντηξης, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ενισχύεται η πολιτισμική-ιστορική υπόθεση σε έρευνα που δείχνει ότι τα LP αλληλόμορφα (Lactase persistence) ήταν σπάνια έως την εισαγωγή της γαλακτοκομίας στην πρώιμη Νεολιθική αλλά αυξήθηκε απότομα με την επίδραση της φυσικής επιλογής. Το επικρατές Μενδελιανό χαρακτηριστικό Lactase persistence (LP), που συντελεί στην πέψη τη λακτόζης του γάλακτος σε ενήλικες, πιθανά έχει πλεονέκτημα επιλογής σε άτομα που χρησιμοποιούν μεγάλες ποσότητες γάλακτος. Άλλοι υποστηρίζουν ότι η γαλακτοκομία υιοθετήθηκε από ομάδες με προ-προσαρμοστική ικανότητα και υψηλή συχνότητα LP αλληλόμορφων. Άλλες έρευνες δείχνουν ότι ήταν σπάνιο στους γεωργούς στην Ευρώπη ενισχύοντας την πρώτη υπόθεση (Burger et al., 2007)

Με τη χρήση πληθυσμιακής δυναμικής υποστηρίζεται ένα μοντέλο (waves of advance) με δύο διαδικασίες νεολιθικοποίησης, ένα από την Εγγύς Ανατολή το 6700 π.Χ. και ένα δια μέσου της ανατολικής Ευρώπης το 8200 π.Χ. (Davison et al., 2006, 2007, 2009), ένα ποσοτικοποιημένο πλαίσιο με ενοποιημένη ερμηνεία της ανατολικής και δυτικής Νεολιθικής. Η εξάπλωση της γεωργίας προκάλεσε δημογραφική έκρηξη με αποτέλεσμα την δημική επέκταση σε νέες περιοχές με διάχυτη γονιδιακή ροή μεταξύ μεσολιθικών και νεολιθικών ομάδων (Sokal et al., 1991). Επιπλέον, αποδείχθηκαν διαφορές μεταξύ Μεσογειακών και μη Μεσογειακών δειγμάτων, σε συμφωνία με μιτοχονδριακή έρευνα, και μεγαλύτερη δυνείσδυση γονιδίων της Εγγύς Ανατολής στους

πληθυσμούς της νότιας Ευρώπης (Davison, 2009). Σημαντική μείωση ανιχνεύεται στη μίξη ομάδων μεταξύ της δυτικής Ευρώπης και Εγγύς Ανατολής με τους γηγενείς πληθυσμούς των μεσολιθικών ομάδων να συνεισφέρουν λιγότερο από 30% στις πρώτες εγκαταστάσεις (Chikhi et al., 2002).

Αντίθετα, άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι η επέκταση της γεωργίας στη Μεσόγειο και Βαλκάνια κυρίως ήταν πολιτισμικό γεγονός με περιθωριακό γενετικό φιλτράρισμα από την Εγγύς Ανατολή (Mirabal et al., 2010).

Περαιτέρω μελέτες επικεντρώνονται σε ένα εναλλακτικό μαθηματικό μοντέλο που ενσωματώνει περιβαλλοντικές παραμέτρους και πώς αυτές επηρεάζουν τις μεταναστεύσεις. Συνοπτικά, η διαδικασία της μετανάστευσης και αποίκησης/εποίκησης περιγράφεται ως διασπορά με σταθερό ρυθμό ταχύτητας, ως διαδικασία μεταφοράς με μνήμη και δίνει τη δυνατότητα να αναταχθεί η πρωταρχική φάση της αποίκησης που είναι το κύμα με καθορισμένο βεληνεκές. Καθοριστική παράμετρος θεωρείται ο βαθμός με τον οποίο η εισβολή του πρόσθιου μετώπου του μεταναστευτικού κύματος διαδόθηκε πολλαπλασιαστικά. Ερώτημα τίθεται για τις συνθήκες επιμονής και διασποράς ομάδων, όπου τα άτομα είναι ή χωρίς κινητικότητα ή διασπείρονται με οριζόντια επέκταση και με μία ομοιόμορφη ροή. Η επιμονή και η δυνατότητα επέκτασης είναι αλληλοεξαρτώμενες. (Pachepsky et al., 2005). Αυτό επηρεάζει και το πληθυσμιακό μέγεθος με τον εξελικτικό μηχανισμό του πληθυσμού-ιδρυτή και το φαινόμενο παύσης (founder effect/bottleneck) με αποτέλεσμα τη φθίση του πληθυσμιακού μεγέθους. Το φαινόμενο του ιδρυτή σχετίζεται με την διαδικασία αποίκησης και την γενετική απόσπαση ενός υποσύνολου διαφοροποιημένου από τον μητρικό πληθυσμό (Μανώλης, 2003; Ροδάκης, 2001). Το φαινόμενο παύσης αναφέρεται στη δραματική πτώση του μεγέθους ενός μεγάλου πρωταρχικά πληθυσμού με απώλεια της ποικιλομορφίας.

Επιπλέον, μελετώνται οι πολυμορφισμοί του DNA του σίτου από την κατά κύματα διάδοση που παρήχθησαν από το πρώιμο κύμα προώθησης από την περιοχή προέλευσης (Abbo et al., 2006). Παλαιοβοτανολογικά δεδομένα σε θέσεις της κεντρικής Ευρώπης δείχνουν γεωργικές δραστηριότητες πριν την απαρχή της Νεολιθικής (Tinner et al., 2007; Fuller, 2007). Υποστηρίζεται ότι διαφοροποιημένα ποικίλα φυτικά εξελικτικά μονοπάτια επελέγησαν ως στόχοι γενετικού πειραματισμού στην Νεολιθική με προσπάθειες από τους γεωργούς να επαναπροσανατολίσουν την βελτίωση για τις ανάγκες των πληθυσμών (Doebley et al., 2006). Ερευνώνται παράμετροι για το μέγεθος των σπόρων και την απώλεια της διασποράς τους. Υποστηρίζεται ότι τα άροτρα με τα ζώα παρότρυναν την φυσική επιλογή και πίεση για μεγαλύτερους σπόρους στα όσπρια. Διαφαίνεται ότι

λειτουργούν διαφορετικά όρια επιλεκτικής πίεσης σε σχέση με διαφορεική οντογένεση σπόρων και υποδομή γενετικής αρχιτεκτονικής σε αυτές τις οικογένειες.

Σε εξέλιξη βρίσκονται έρευνες για την ποσοτικοποίηση και σημαντική πτώση στην ποικιλότητα και διαφοροποίηση των φυτών στην νεολιθική Ευρώπη με τη χρήση μίας ευρέος φάσματος γεωγραφικών θέσεων βάσης δεδομένων αρχαιοβοτανολογικών καταλοίπων Νεολιθικής περιόδου στην Ευρώπη και στην Εγγύς Ανατολή με δύο επικρατούσες υποθέσεις. Η πρώτη υποστηρίζει ότι διαφορετικές περιβαλλοντικές συνθήκες στην κεντρική Ευρώπη συνετέλεσαν σε διαφορετικές επιλογές και στρατηγικές φυτών από την νοτιοανατολική και Μεσογειακή Ευρώπη. Η άλλη υπόθεση εξηγεί την αλλαγή ως εκτροπή (drift process) που σχετίζεται με μικρό θυγατρικό πληθυσμό-ιδρυτή (founding population) που επακόλουθα αναπτύσσεται με ταχύτατη εξάπλωση, θεωρία που εξηγεί την απώλεια και πτώση ποικιλομορφίας των φυτών πέραν της αναμενόμενης (Fuller, 2007).

Άξιον αναφοράς είναι η πληθώρα γενετικής έρευνας σε ζώα και φυτά (Bradley, 2000; Zeder et al., 2006), όπου πλέον διαφαίνεται ένα πλέον σύνθετο μοντέλο πολλαπλών διαδικασιών εξημέρωσης με παράλληλες περιοχές προέλευσης (Bradley, 2000; Κωτσάκης, 2001; Kyparissi-Apostolika, 2000). Στο Ελλαδικό χώρο, μελέτες σε αρχαιοζωολογικό υλικό (Halstead, 1984, 1989, 1996α, 1996β, 2005; Trandalidou, 2003) και παλαιοβοτανολογικές μελέτες (Κοτζαμάνη, 2010) ενισχύουν το επιχείρημα για επανεξέταση της τοπικής προ-προσαρμογής εξημερωμένων σιτηρών και ζώων.

Περίληψη

Η μετάβαση από την Μεσολιθική στη Νεολιθική περίοδο και οι μετανεολιθικοί μετασχηματισμοί και πώς εκφράζονται σε βιοπολιτισμικά δεδομένα αποτελούν θερμό πεδίο έρευνας την τελευταία εικοσαετία με θεωρητικά Μαλθουσιανά, ιδεαλιστικά-ιστορικά, και υλιστικά σχήματα να υποστηρίζουν δημογραφικές, περιβαλλοντικές και πολιτισμικές θεωρίες για την καταγωγή και διασπορά της γεωργίας. Νέα στοιχεία αναθεωρούν το μοντέλο των μετακινούμενων μεσολιθικών κυνηγών έναντι των στατικών νεολιθικών γεωργών και τεκμηριώνουν την έναρξη πρώιμων γεωργικών δραστηριοτήτων ήδη από τη Μεσολιθική περίοδο σε πολλές θέσεις της Ευρώπης και της Ελλάδος, ενώ η σχέση μόνιμης εγκατάστασης, κινητικότητας και γεωργικοκτηνοτροφικής οικονομίας φαίνεται πολυδιάστατη με ευρεία ποικιλομορφία δομών σε διαφορετικές κοινωνίες. Σε συνδυασμό με τα περιβαλλοντικά, παλυνολογικά και χρονομετρικά δεδομένα από έρευνες σε προϊστορικές θέσεις του Ελλαδικού χώρου, γενετικές αναλύσεις του χρωμοσώματος Y

σε οστό, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων για τα μοντέλα μετακίνησης και τις οδούς εξάπλωσης πληθυσμών, συνεισφέρουν στην ερμηνευτική σύνθεση της βιοαρχαιολογικής και ειδικότερα της παλαιοεπιδημιολογικής έρευνας. Ο σημαντικός αριθμός γενετικών μελετών σε πολυμορφισμούς απλότυπων, J, V, I, E, διαφορετικών περιοχών στον Ελλαδικό χώρο, στην Κρήτη, στην Πελοπόννησο, στη Βόρεια Μακεδονία και Θεσσαλία, στη νότια Ευρώπη, στη νοτιανατολική Μεσόγειο και στην Εγγύς Ανατολή υποστηρίζουν διαφορετικά ανά περιοχή πρότυπα πληθυσμιακού προφίλ στην προϊστορική Ελλάδα, ισχυρών δημογραφικών δυναμικών συνέχειας ή ασυνέχειας, πληθυσμιακών αναδομήσεων, δημικών εκρήξεων και επεκτάσεων με φαινόμενα πληθυσμού-ιδρυτή και επεισόδια εστιγμένης εξέλιξης σε υποπληθυσμούς, γενετικών παρρεκλίσεων, γονιδιακής ροής, φυσικής επιλογής και ρυθμού εξελικτικών μηχανισμών που λειτουργούν στο πρόσθιο μέτωπο μεταναστευτικών κυμάτων. Περαιτέρω γενετικές έρευνες σε αρχαιοζωολογικό και παλαιοβοτανολογικό υλικό από προϊστορικές θέσεις στον Ελλαδικό χώρο δείχνουν διαφοροποίηση διαδικασιών εξημέρωσης με παράλληλες περιοχές εντοπισμού και με λειτουργία πειστικών εξελικτικών μηχανισμών, πειραματισμούς σε ποικίλα φυτικά εξελικτικά μονοπάτια και διαφορετικές στρατηγικές σε απάντηση των μικροκλιματικών αλλαγών. Τα στοιχεία συγκλίνουν στην ανάγκη επανεξέτασης και ενίσχυσης του μοντέλου τοπικής οικονομικής προσαρμογής και πρακτικών στον Ελλαδικό χώρο ως ένα πολυσύνθετο βιοπεριβαλλοντικό πλαίσιο στην μελέτη της επιδημιολογικής φυσιογνωμίας των νοσολογικών ομάδων υπό έρευνα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Ιστολογία οστού, οργανολογία και περιορισμοί στην έρευνα παθολογίας αρχαίου οστού

3.1. Συνδετικός ιστός

Ο συνδετικός ιστός αποτελεί ομάδα διαφοροποιημένων σε δομή και λειτουργία ιστών με στηρικτικό ρόλο μεταξύ οργάνων του σώματος και με χαρακτηριστική ιδιότητα την ποικιλομορφία κυττάρων. Απαντά σε όλα τα μέρη του σώματος ως η σημαντικότερη ποσοτικά κατηγορία ιστών. Τα κύτταρα των συνδετικών ιστών περιλαμβάνουν ινοβλάστες, λιποκύτταρα, χονδροβλάστες, οστεοβλάστες, ενδοθηλιακά και μεσοθηλιακά κύτταρα. Τα χαρακτηριστικά κύτταρα των συνδετικών ιστών είναι οι ινοβλάστες. Αυτοί συνθέτουν και εκκρίνουν το μεγαλύτερο μέρος της μεσοκυττάριας ουσίας η οποία αποτελείται από ίνες και θεμέλια ουσία. Οι ίνες του συνδετικού ιστού διακρίνονται σε κολλαγόνες, δικτυωτές και ελαστικές (Κουσουλάκος, 1997).

3.1.1. Ίνες

3.1.1.1. Κολλαγόνες

Διακρίνουμε περίπου δώδεκα τύπους κολλαγόνου από τους οποίους οι σημαντικότεροι είναι ο τύπος I, II, III και ο τύπος VI. Ο τύπος I συναντάται σε επιδερμίδα, οστά τένοντες, ινώδη χόνδρο, παράγεται δε από ινοβλάστες, οστεοβλάστες, οδοντοβλάστες και χονδροβλάστες. Κάθε δυσλειτουργία στη βιοχημική διαδικασία της λειτουργίας του κολλαγόνου προκαλεί σημαντικές παθολογικές αλλοιώσεις, γνωστές ως συνδετικίτιδες (Κουσουλάκος, 1997).

3.1.1.2. Δικτυωτές

Αποτελούνται από κολλαγόνο III. Οι ίνες αυτές μεταξύ άλλων οργάνων αναπτύσσονται και στον ερυθρό μυελό των οστών.

3.1.1.3. Ελαστικές

Είναι ίνες πολύ λεπτότερες από τις κολλαγόνες. Κύριο συστατικό τους είναι η ελαστίνη η οποία προσομοιάζει με το κολλαγόνο στη σύσταση των αμινοξέων (περιέχει προλίνη και λυσίνη).

3.1.2. Θεμέλια ουσία

Αποτελεί το ομοιογενές, άχρωμο, άμορφης δομής υλικό που αναπτύσσεται μεταξύ των ινών και κυττάρων του συνδετικού ιστού. Αυτή καθορίζει τις μηχανικές ιδιότητες των συνδετικών ιστών, όπως τη σκληρότητα στον οστίτη και οδοντικό ιστό. Επιπλέον, δρά ως λιπαντικό μεταξύ των ινών, εμπλέκεται στην ανταλλαγή ύλης μεταξύ κυττάρων και αγγείων, αποθηκεύει ύδωρ και εμποδίζει την εισροή ξένων σωμάτων. Η θεμέλια ουσία αποτελείται από δύο ομάδες χημικών συστατικών, τις δομικές γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες σχετίζονται με μορφογενετικές διαδικασίες, και τις πρωτεογλυκάνες (Κουσουλάκος, 1997). Στους εξειδικευμένους συνδετικούς ιστούς ανήκει ο χόνδρος και ο οστίτης ιστός.

3.1.3. Χόνδρος

Κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης των σπονδυλοζώων ορισμένα κύτταρα με συγκεκριμένες πληροφορίες μορφοποιούνται και πολλαπλασιάζονται ταχέως διαφοροποιούμενα σε χονδροβλάστες. Μέσα από τη διαδικασία του σχηματισμού των χονδροβλαστών δημιουργείται ο χόνδρος, ένας αμιγής ιστός ο οποίος αποτελεί την πρόδρομη μορφή του αξονικού σκελετού. Τα κύτταρα που ευρίσκονται στο κέντρο της

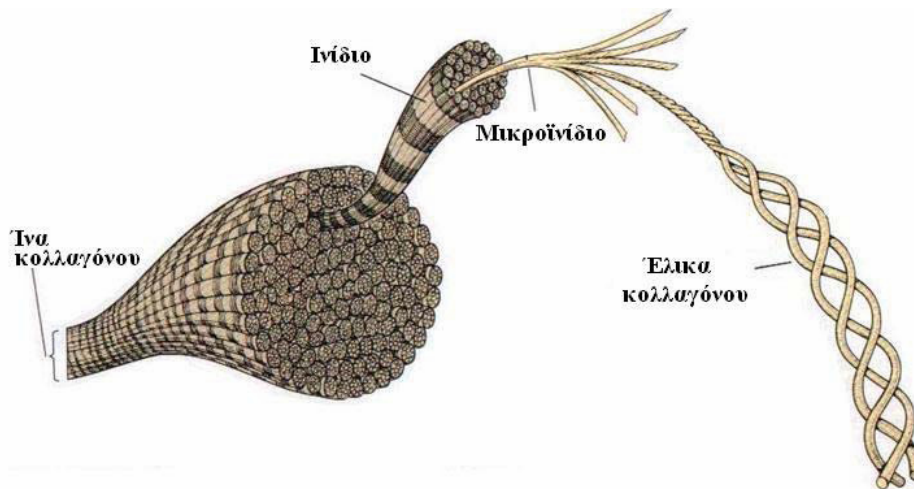
μάζας διαμορφώνουν τα χονδροκύτταρα, αυτά που βρίσκονται στην περιφέρεια έχουν ιδιότητες χονδροβλαστών, ενώ τα εντελώς περιφερειακά διαφοροποιούνται σε ινοβλάστες οι οποίοι με τη μεσοκυττάρια ουσία συνιστούν το περιχόνδριο το οποίο χαρακτηρίζεται από κολλαγόνο I και III. Κύρια λειτουργία του χόνδρου είναι η στήριξη μαλακών μορίων, η απόσβεση κραδασμών και η κίνηση στις αρθρώσεις καθώς και η αύξηση. Διακρίνουμε τρεις κατηγορίες χόνδρων, υαλώδη, ελαστικό και ινώδη, ανάλογες με την ποιοτική λειτουργία τους (Κουσουλάκος, 1997).

3.1.4. Οστίτης ιστός

Σημαντικός ιστός που αποτελείται από εξωκυττάρια (ή μεσοκυττάρια) θεμέλια ουσία και κύτταρα (οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα και οστεοκλάστες). Τα οστά έχουν προφανείς ρυθμιστικές εμβιομηχανικές λειτουργίες, όπως τη στήριξη μαλακών μορίων, την προστασία ζωτικών οργάνων και την αιμοποίηση, ως λειτουργία του ερυθρού μυελού που φιλοξενείται στα οστά, καθώς και τον έλεγχο της ομοιοστασίας του ασβεστίου και άλλων μεταλλικών ιόντων. Αποτελεί τη δομική μονάδα με το σύμπλεγμα ίνας κολλαγόνου και ανόργανου υλικού. Το ανόργανο συστατικό σε αυτή την οικογένεια ιστών είναι ο βιολογικός απατίτης, ενώ οι κρύσταλλοι στο ανόργανο τμήμα του οστού αποτελούν από μόνοι τους αίνιγμα. Πιθανολογείται ότι οι κρύσταλλοι του βιολογικού απατίτη σχηματίζονται στα μιτοχόνδρια και στις κυψελίδες της θεμέλιας ουσίας. Με το πέρασμα του χρόνου περισσότεροι κρύσταλλοι απατίτη εναποτίθενται στις κολλαγονούχες ίνες και στο ευρύτερο περιβάλλον, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται σταδιακά η ασβεστοποίηση του οστίτη ιστού σε συνάρτηση με το χρόνο. Ενώ ο χόνδρος στερείται αιμοφόρων αγγείων, ο οστίτης ιστός χαρακτηρίζεται από πληθώρα αυτών, με αποτέλεσμα ως αγγειοβριθής η διατροφή του να πραγματοποιείται από το αίμα. Από βιοχημική άποψη, ο οστίτης ιστός συνιστά την αποθήκη του οργανισμού σε ιόντα των οποίων η διατήρηση σε σταθερά επίπεδα στο εξωκυττάριο υγρό είναι κρίσιμη για κυτταρικές λειτουργίες. Πράγματι, το 99% του ασβεστίου, το 85% του φωσφόρου, το 40% του νατρίου και το 60% του μαγνησίου στον οργανισμό βρίσκονται αποθηκευμένα στα οστά. Το οργανικό τμήμα του οστού αποτελείται 95% από κολλαγόνο τύπου I, με το υπόλοιπο 5% να αποτελείται από οστεοκαλτσίνη, θειϊκή χονδροϊτίνη και θειϊκή κερατάνη (Augustin et al., 2007).

Ο οστίτης ιστός περιέχει περισσότερες ίνες κολλαγόνου και λιγότερη θεμέλια ουσία, ενώ η αύξηση ενεργείται με εναπόθεση νέου υλικού χωρίς ενδιάμεση ανάπτυξη. Το κολλαγόνο είναι μία οικογένεια ινωδών πρωτεϊνών που εμφανίζεται σε όλους τους

πολυκύτταρους οργανισμούς με ρόλο βασικά δομικό. Αποτελεί συστατικό του πολύπλοκου συστήματος του ιστού που περιλαμβάνει και άλλα μακρομόρια και συγκρατεί τα κύτταρα σε ευδιάκριτες λειτουργικές κυτταρικές ομάδες. Είναι μία από τις πλέον γνωστές επιμήκεις πρωτεΐνες, με δομική μονάδα τρεις παράλληλες πολυπεπτιδικές αλυσίδες σχηματίζοντας ένα μόριο που έχει μορφή ράβδου (εικ. 5) από τις δώδεκα τύπων κολλαγόνου η πλέον μελετημένη είναι η κολλαγόνο τύπου I διότι απαντάται συχνότερα στα ανώτερα θηλαστικά. Το μόριο του κολλαγόνου τύπου I αποτελείται από δύο ίδιες αλυσίδες και μία τρίτη η οποία έχει διαφορετική αλληλουχία αμινοξέων (Καλονάκης, 2007).



Εικόνα 5. Διαμόρφωση ίνας κολλαγόνου (ανατύπωση, Καλονάκης, 2007)
<http://pbm.tnw.utwente.nl/master/master/yang/>

3.1.4.1. Οστεογένεση

Υπάρχουν δύο διαφορετικά είδη οστεογένεσης: η υμενογενής οστεογένεση (ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση intramembranous) και η χονδρογενής οστεογένεση (ενδοχόνδριας οστεοποίηση chondral ossification).

3.1.4.1.1. Υμενογενής οστεογένεση (ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση)

Συνίσταται στη δημιουργία οστού από δεσμίδες μεσεγχυματικών κυττάρων που δρουν ως μεμβράνες, με άμεση εφάλατωση της θεμέλιας ουσίας που εκκρίνεται. Κατά το εμβρυικό στάδιο στα σημεία που διατρέχουν αιμοφόρα αγγεία τα κύτταρα μετατρέπονται σε οστεοβλάστες οι οποίοι αρχίζουν να συνθέτουν τη θεμέλια ουσία, το οστεοειδές. Σε αυτό, εκτός από το κολλαγόνο, ευρίσκεται σε μικρή ποσότητα μία πρωτεΐνη (οστεοκαλτσίνη) υπεύθυνη για την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου και φωσφόρου. Τα κύτταρα που έχουν πλέον εγκλεισθεί σε εφάλατωμένη θεμέλια ουσία

καλούνται οστεοκύτταρα και συνδέονται με τους οστικούς σωληνίσκους (bone canaliculi). Οι πρώτες μικρές περιοχές οστίτη ιστού ονομάζονται ακίδες (spiculae), οι οποίες όταν αυξηθούν σε μέγεθος ονομάζονται δοκίδες (trabeculae). Δομικό τους χαρακτηριστικό είναι ότι περιβάλλονται από μεγάλα κύτταρα, τους οστεοβλάστες. Η αύξηση του μεγέθους και αριθμού τους με συνεπαγόμενη επαφή δίνει τη διάτρητη μορφή, το σπογγώδες (spongy or cancellous) και τη διπλόη στο κρανίο (diploë). Τα κενά ανάμεσα στις δοκίδες διαπερνώνται από αιμοφόρα αγγεία, ενώ νέα κύτταρα μετατρέπονται σε μυελό των οστών (Schultz, 2003; Κουσουλάκος, 1997).

Ο σχηματισμός του σπογγώδους ιστού ευρίσκει την επιφάνεια των δοκίδων καλυμμένη με οστεοβλάστες, οι οποίοι εκκρίνουν θεμέλια ουσία μετατρέπομενοι σε οστεοκύτταρα και αρχέγονα οστεογονικά κύτταρα. Αυτά διαιρούνται και λόγω της πλούσιας αιμάτωσης εξελίσσονται σε οστεοβλάστες. Επειδή οι οστεοβλάστες αναπτύσσονται στην περιφέρεια της νησίδας οστεοποίησης, το οστό αυξάνει σε μέγεθος μέσα από διεργασίες συγκεντρωτικών αποθέσεων θεμέλιας ουσίας. Οι οστεοβλάστες αναλαμβάνουν την ανασύνθεση με ρυθμό ο οποίος αναδημιουργεί το 60% με ταχύτητα, ενώ το υπόλοιπο 40% με εξαιρετικά αργούς ρυθμούς. Στη διάρκεια που ο οστίτης ιστός αποτίθεται, σε ορισμένες επιφάνειες παλαιός οστίτης ιστός απομακρύνεται και αναρροφάται με τη δράση πολυπύρηνων κυττάρων, τους οστεοκλάστες. Η διαδικασία μορφογένεσης του οστού που περιλαμβάνει συντονισμένη αποικοδόμηση και σχηματισμό οστίτη ιστού καλείται οστική αναδόμηση (bone remodeling). Με αυτόν τον καθορισμένο τρόπο μεγαλώνουν οι δοκίδες μέσα από την αποθετική αύξηση (proliferation) και το σπογγώδες τμήμα του οστού μετατρέπεται σε συμπαγές (Κουσουλάκος, 1997).

Η οστεΐνη οριοθετημένη εξωτερικά από λεπτή εξωτερική επιφάνεια, το φλοιώδες τμήμα, το περίοστεο το οποίο έχει τρεις στοιβάδες, αποτελεί το 70-80% του σκελετού και το υπόλοιπο 20-30% το σπογγώδες. Όταν είναι πλέον συμπαγές ονομάζεται συμπαγές οστό (compact bone). Στις επιφάνειες των ενώσεων των αρθρώσεων, το οστό είναι πολύ μαλακό και καλύπτεται από χόνδρο και δεν έχει κανάλια από αιμοφόρα αγγεία. Η εξωτερική και εσωτερική επιφάνεια του οστού που δεν προστατεύονται από το περίοστεο και το ενδόστεο αναρροφώνται από τους οστεοκλάστες.

Οι οστεοβλάστες συνθέτουν το οργανικό τμήμα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας του οστού (κολλαγόνο, γλυκοζαμινογλυκάνες) και συμβάλλουν στην εναπόθεση των ανόργανων συστατικών με τη βοήθεια αλκαλικής φωσφατάσης που περιέχουν. Όταν είναι ενεργές, έχουν κυβικό ή κυλινδρικό σχήμα και βρίσκονται στην επιφάνεια της οστικής δοκίδας, ενώ όταν εγκλωβιστούν στο οστεοειδές που

συνθέτουν μεταβάλλονται σε οστεοκύτταρα. Οι οστεοβλάστες εκκρίνουν την άμορφη προ-οστική ουσία, το οστεοειδές (osteoid), που είναι πυκνά πακεταρισμένο σε ίνες κολλαγόνου. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του οστού, οι οστεοβλάστες συγκεντρώνονται κάτω από το περίοστεο και άλλες οστικές επιφάνειες, όπως τις δοκίδες του σπογγώδους οστού (trabecula) και το ενδόστεο των επιμήκων οστών. Συνέχεια, αφού περιβάλλονται από τη θεμέλια ουσία, μετατρέπονται σε οστικά κύτταρα. Οι οστεοβλάστες προέρχονται από οστεογονικά κύτταρα διατεταγμένα στο περίοστεο και στο ενδόστεο. Τα οστεογονικά κύτταρα προέρχονται από αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα με την επίδραση μιας γλυκοπρωτεΐνης που ονομάζεται οστεομορφογενετικός παράγων (BMP ή BMF)). Η ασβεστοποίηση του οστεοειδούς γίνεται με παραγωγή από τις οστεοβλάστες κυστιδίων θεμέλιας ουσίας που περιέχουν ιόντα Ca^{++} , PO_4^- και ένζυμα αλκαλικής φωσφατάσης και φωσφορυλάσης, που δημιουργούν τους πυρήνες εναπόθεσης υδροξυαπατίτη. Τα οστεοκύτταρα προέρχονται από τους οστεοβλάστες και βρίσκονται μέσα σε κοιλότητες του οστού, τα οστικά βοθρία. Τα οστεοκύτταρα σκοπό έχουν τη συντήρηση της θεμέλιας ουσίας. Μέσω ενός συστήματος μικροσωληνίσκων και των κυτταροπλασματικών αποφυάδων τους επικοινωνούν με τα αγγεία του περιόστεου για θρέψη και ανταλλαγή μηνυμάτων, έχουν πυκνότερη χρωματίνη και ελαττωμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και συσκευή Golgi σε σχέση με τους οστεοβλάστες, ενώ συντηρούν τη μεσοκυττάρια θεμέλια ουσία. Το οστεοκύτταρο (osteocyte) είναι εμβαπτισμένο σε οστική θεμέλια ουσία. Αναπτύσσονται σε οβάλ μεγάλες οπές, τα βοθρία (lacunae), και φέρουν οργανωμένες, κυτταροπλασματικές αποφυάδες που τρέχουν δια των σωληνίσκων (canaliculi), οι οποίοι διασπείρονται ακτινωτά από τα βοθρία του οστού. Οι οστεοκλάστες προέρχονται από τα μονοκύτταρα του αίματος, είναι πολυπύρρηνα κινητικά γιγαντοκύτταρα με άφθονο κυτταρόπλασμα και απορροφούν οστό μετά από προσκόλλησή τους στην ελεύθερη επιφάνειά του οστού, στα βοθρία του Howship. Οι οστεοκλάστες που διαφοροποιούνται σε μέγεθος και αριθμό πυρήνων παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναρρόφηση (resorption) του οστού και κατά κανόνα εμφανίζονται ως επιμήκεις σχηματισμοί με προιονωτά ασύμμετρα όρια (Howship lacunae).

3.1.4.1.1.1. Κρανιακή οστεογένεση

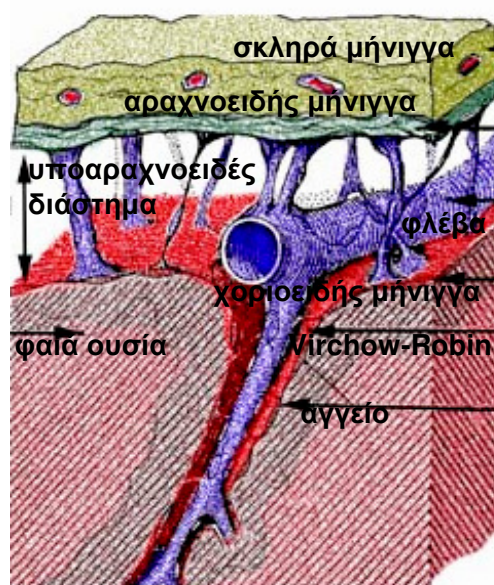
Όπως αναφέρθηκε χαρακτηριστικό παράδειγμα της υμενογενούς οστεογένεσης αποτελούν τα κρανιακά οστά. Κατά τη διάρκεια οικοδόμησης τα κρανιακά οστά φέρουν στην περιφέρεια αιμοφόρα αγγεία και χαλαρό συνδετικό ιστό. Η επαφή τους με

γειτνιάζοντα οστά είναι υποτυπώδης, οι γνωστές ραφές (και οι πηγές-fontanelles). Οι ραφές και πηγές κλείνουν με την εξέλιξη της οντογένεσης. Κατά τη διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης, η αύξηση του μεγέθους των κρανιακών οστών πραγματοποιείται με δύο τρόπους: συνεχής απόθεση οστίτη ιστού στην περιφέρεια και απόθεση οστίτη ιστού στην ευρεία, κυρτή και εξωτερική πλευρά του οστού με ταυτόχρονη αποικοδόμηση οστίτη ιστού στην εσωτερική κοίλη επιφάνεια. Οι διαδικασίες ανάπλασης του οστού καταλήγουν στην αφαίρεση του οστίτη ιστού από το μέσο της πλάκας (που αποτελούν τα κρανιακά οστά). Μέσα από αυτή τη διαδικασία, τα κρανιακά οστά αποτελούνται από δύο τράπεζες συμπαγούς οστίτη ιστού (εξωτερική και εσωτερική). Ενδιάμεσα έχουν παραμείνει δοκίδες με τον κενό χώρο να πληρώνεται από τον μυελό των οστών, την διπλή. Το τέλος της υμενογένεσης ευρίσκει το οστό καλυμμένο εξωτερικά από το περίοστεο και εσωτερικά από το ενδόστεο. Το περίοστεο αποτελεί παχεία αγγειοβριθή μεμβράνη συνδετικού ιστού με ίνες κολλαγόνου και ινοβλάστες, ένα ινώδες στρώμα (stratum fibrosum). Το ενδόστεο αποτελείται από λεπτό φύλλο με οστεογονικά κύτταρα στρώμα (stratum osteogenicum). Οι κύριες λειτουργίες του περιόστεου και ενδόστεου είναι η διατροφή του οστίτη ιστού και η παροχή οστεβλαστών στις διαδικασίες ανάπλασης, αύξησης ή αναδόμησης του οστού (Schultz, 2001; Rohen and Yokoci, 1993).

Το κρανίο εξελίσσεται σε τρεις αναξάρτητες περιοχές, τον κρανιακό θόλο, τη βάση και την προσωπική χώρα. Η ανάπτυξη του κρανιακού θόλου είναι ενδομεμβρανώδης και εξελίσσεται με ταχύ ρυθμό το πρώτο έτος για να δεχθεί τον συνεχώς αυξανόμενο εγκέφαλο, ενώ επιβραδύνεται η ανάπτυξη γύρω στο 7^ο έτος όταν το μέγεθος εναρμονισθεί με αυτό του ενήλικα. Κατά το πρώτο έτος, η ανάπτυξη του θόλου επιτυγχάνεται με την οστεοποίηση στα άκρα των οστών που καλύπτονται με ένα οστεογενετικό στρώμα. Έως το δεύτερο έτος, τα οστά των ραφών έχουν κλειδώσει και η ανάπτυξη συνεχίζεται μέσα από τη διαδικασία της απορρόφησης και εναπόθεσης οστού στις κρανιακές τράπεζες. Κατά τη γέννηση, ο κρανιακός θόλος έχει μόνο ένα στρώμα, ενώ η έξω και έσω τράπεζα με την ενδιάμεση διπλή δεν είναι καθαρά οριοθετημένες έως το 4^ο έτος. Περίπου σε αυτό το διάστημα το οστό παχύνεται και εξακολουθεί έως περίπου το 35^ο έτος. Η ανάπτυξη της βάσης του κρανίου κυρίως αρχίζει στις αποτελούμενες από χόνδρο συνδέσεις μεταξύ του σφηνοειδούς, ηθμοειδούς και ινιακού οστού. Η ανάπτυξη συνεχίζεται, με επιμήκυνση του κρανίου, στην σφηνοειδή-ινιακή συγχόνδρωση έως τα 25 έτη (Schultz, 2001).

3.1.4.1.1.2. Ανατομία των μηνίγγων

Ο διαχωρισμός του εγκεφάλου από τον κρανιακό θόλο οριοθετείται από ένα σύστημα ινώδους μεμβράνης, τις μηνιγγες. Αυτό το σύστημα αποτελείται από τρία στρώματα, τη σκληρά μήνιγγα (dura matter), την αραχνοειδή (arachnoid matter) και τη χοριοειδή μήνιγγα (pia matter). Το στρώμα του ενδόστεου είναι το εσωτερικό περίοστεο για τα κρανιακά οστά και περιέχει αιμοφόρα αγγεία για τον εφοδιασμό τους. Εφάπτεται στα κρανιακά οστά όπως το περίοστεο ακουμπά το φλοιό των μετακρανιακών οστών και στην παιδική ηλικία έχει οστεογενετική χωρητικότητα και ικανότητα (Schultz, 2001). Η σκληρά μήνιγγα είναι το άκρως εξωτερικό και παχύτερο στρώμα και αποτελείται από δύο στρώματα, το ενδοοστικό και το εσωτερικό μηνιγγικό στρώμα. Το ενδιάμεσο στρώμα, το αραχνοειδές, γεφυρώνει το αυλάκι του εγκεφαλικού φλοιού (sulci) στην επιφάνεια με δικτυωτή δομή και περιβάλλει την έσω πλευρά της σκληράς μήνιγγας καθόλο το κεντρικό νευρικό σύστημα (Nieuwenhuys et al., 2008). Η χοριοειδής μήνιγγ, το πλέον εσωτερικό τμήμα, είναι το πλέον ευαίσθητο στρώμα και διαμερισματοποιεί την περιοχή μεταξύ του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης. Μεταξύ της σκληράς μήνιγγας και της αραχνοειδούς αναπτύσσεται το υποσκληρίδιο διάστημα στο οποίο αιμορραγικά φαινόμενα λαμβάνουν χώρα (εικ. 6). Μεταξύ της αραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγος υπάρχει η υποαραχνοειδής περιοχή που αντιπροσωπεύει μόνο ένα τριχοειδές διάστημα στον ζώντα και εμπεριέχει εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Schultz, 2001; Rohen and Yokoci, 1993).



Εικόνα 6. Ανατομία των μηνίγγων

3.1.4.1.2. Χονδρογενής οστεογένεση (ενδοχόνδρια οστεοποίηση)

Ενώ κατά την υμενογενή οστεογένεση τα κύτταρα διαφοροποιούνται κατευθείαν σε οστεοβλάστες, στην χονδρογενή εξελίσσονται πρώτα σε χονδροβλάστες και αφού καταστραφούν διαμορφώνονται σε οστεοβλάστες, με κλασσικό παράδειγμα τα επιμήκη οστά. Επιτυγχάνεται η δημιουργία οστού από προσχηματισμένο χόνδρο, με εναπόθεση οστικής θεμέλιας ουσίας στην προυπάρχουσα θεμέλια ουσία του χόνδρου. Αρχικά δημιουργείται χόνδρινο πρόπλασμα υαλοειδούς χόνδρου, με οστικό περιλαίμιο (μέσω ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης), εκφυλίζεται ο χόνδρος (διάφυση) με ασβεστοποίηση της χόνδρινης θεμέλιας ουσίας, μεταφέρονται οστεοπρογονικά κύτταρα από τα αγγεία και ακολουθεί εναπόθεση οστεοειδούς από τις οστεοβλάστες στον πρωτογενή (διαφυσιακό) πυρήνα οστεώσεως. Αντίστοιχη είναι η διαδικασία και στον δευτερογενή (διαφυσιακό) πυρήνα οστεώσεως (Κουσουλάκος, 1997).

Είναι άξιον αναφοράς ότι η διάκριση σε υμενογενή και χονδρογενή οστεογένεση αφορά στο διάστημα του πρώτου σταδίου της οντογένεσης. Μετά από αυτό η συνεχής αναδόμηση λαμβάνει χώρα και στους δύο τύπους με το ίδιο τύπο οστίτη ιστού που οικοδομείται και εναποτίθεται.

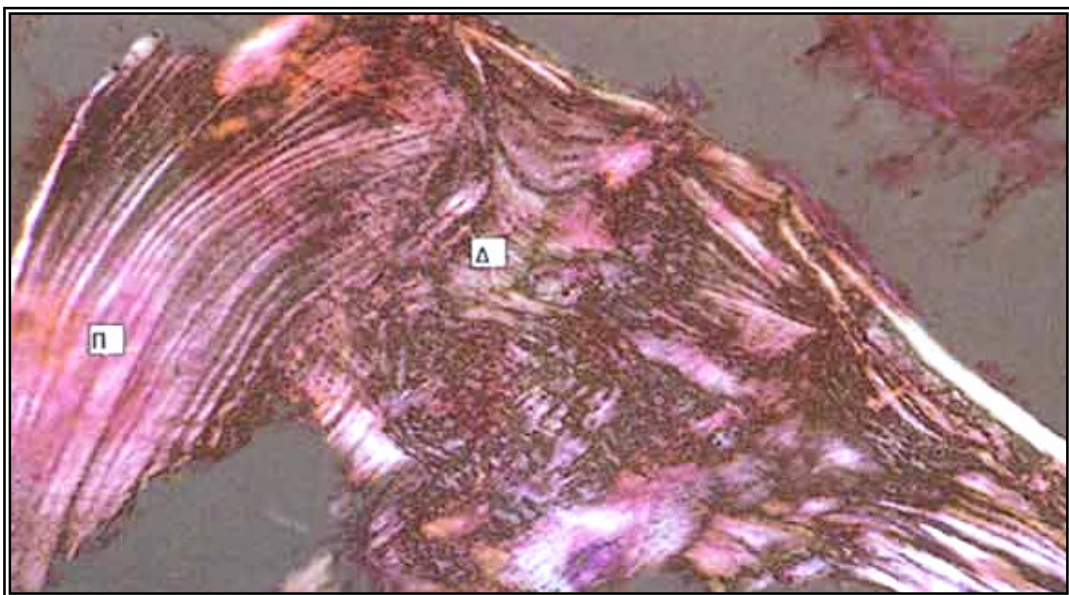
Κατά την οστεογένεση ένα τριχοειδές αιμοφόρο αγγείο εισέρχεται στη μάζα του χόνδρου μεταφέροντας στον ιστό ασυνήθιστες ποσότητες οξυγόνου. Καθόσον τα τοιχώματα του αγγείου είναι αρκετά συμπαγούς πάχους ώστε να μην επιτρέπουν τη διάχυση του οξυγόνου, δημιουργείται κλίση συγκέντρωσης του οξυγόνου προς τα άκρα του χόνδρινου σκελετικού στοιχείου και μικρότερη προς το κέντρο. Στα σημεία με επαρκή ποσότητα οξυγόνου τα χονδροκύτταρα πολλαπλασιάζονται ταχέως (ζώνη υπερπλασίας). Προς το κέντρο, τα χονδροκύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται αλλά αυξάνουν το μέγεθός τους (ζώνη υπερτροφίας). Καθώς δαπανάται μεγάλη ποσότητα ενεργειακής πηγής (γλυκογόνο), τα χονδροκύτταρα καταστρέφονται, το δε ασβέστιο που περιέχουν αποτίθεται (χονδροκαλτσίνη) και έτσι δημιουργούνται οι πρώτοι πυρήνες εφάλατωσης. Επάνω σε αυτούς τους ασβεστοποιημένους πυρήνες εγκαθίστανται οι οστεοβλάστες και αρχίζει η οικοδόμηση του οστίτη ιστού (ζώνη οστεοποίησης) (Κουσουλάκος, 1997).

3.1.4.2. Τα είδη του οστίτη ιστού

Ο οστίτης ιστός ανάλογα με τη διάταξη των κολλαγόνων ινιδίων που τον απαρτίζουν διακρίνεται σε δύο μορφές, την αδρή ινώδη και την πεταλιώδη μορφή. Όταν το οστό εμφανίζεται, σε γενικές γραμμές αναπτύσσεται ως αρχέγονο ινώδες (εμβρυικό

οστό, νέο οστό), πρωτογενές ή δικτυωτό (woven), με τυχαία διάταξη ινών κολλαγόνου, λιγότερα ανόργανα άλατα και μειωμένη μηχανική ισχύ (εικ. 7). Η δομή αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι οι ίνες κολλαγόνου στη θεμέλια ουσία, άλλοτε λεία και άλλοτε αδρή, δεν δείχνουν κανονικό προσανατολισμό, ενώ οι δοκίδες αναπτύσσονται άνευ οργάνωσης. Επίσης, τα οστεοκύτταρα φαίνεται να είναι τυχαία διάσπαρτα δια μέσου της θεμέλιας ουσίας του ινώδους οστού. Το πρωτογενές εξελίσσεται σε πρωτόγονο οστό που οικοδομείται εξελκτικά μέσα από διάφορες πρωτόγονες γενεές οστεώνων. Κατά κανόνα, η ίδια διαδικασία που αρχίζει σε πολύ μικρή προνηπιακή ηλικία συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια (Κουσουλάκος, 1997; Schultz, 2001).

Το δικτυωτό οστό αναπτύσσεται στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του παθολογικού οστού κατά την επουλωτική διαδικασία συχνά με περαιτέρω οργάνωση σε οργανωμένα στρώματα ενδεικτικά του βαθμού ανάπτυξης της νόσου.



Εικόνα 7. Π: πεταλιώδες οστό (lamellar bone), Δ: δικτυωτό οστό (woven bone)

Το πεταλιώδες ή δευτερογενές οστό, με παράλληλη διάταξη του κολλαγόνου σε πετάλια ή συγκεντρικά γύρω από αγγειακούς άξονες, που του προσφέρουν σημαντική μηχανική ισχύ, αποτελείται από δομικές μονάδες, που ονομάζονται οστεώνες ή Αβέρσεια συστήματα (Havers). Το πεταλιώδες οστό περαιτέρω οργανώνεται σε αναγνώσιμες δομές, όπως τα περιφερειακά-περιμυελικά (circumferential lamellae), ενδιάμεσα (interstitial lamellae) και Αβέρσεια (Haversian lamellae) ελάσματα. Το πεταλιώδες (lamellar) οστό είναι συμπαγές ή σπογγώδες. Τα πετάλια στο σπογγώδες τμήμα σχηματίζουν μεγάλες δοκίδες από την αναστόμωση των

οποίων στο χώρο σχηματίζονται οι μυελοκυψέλες του μυελού. Σε κάθε πετάλιο οι δοκίδες κολλαγόνου παρουσιάζουν μία τυπική κατεύθυνση. Ο προσανατολισμός και γωνίωση της κάθε δοκίδας διαφέρει, στοιχείο σημαντικό για τη βιο-μηχανική λειτουργικότητα του οστού. Ο προσανατολισμός των πεταλοειδών δομών ποικίλει αλλά στο συμπαγές οστό ή στις διαφύσεις των επιμήκων οστών η εναπόθεσή τους είναι κανονική και οργανωμένη (Williams et al., 1975). Ο αριθμός των έξω δοκίδων είναι μεγαλύτερος από αυτόν των έσω. Κατά κανόνα, οι βασικές εσωτερικές δοκίδες δεν αποτελούν ένα καθορισμένο κλειστό όριο, καθώςον μικρές οστικές δοκίδες του σπογγώδους οστού προέρχονται από αυτές τις δοκίδες. Μεταξύ των εξωτερικών και εσωτερικών βασικών δοκίδων αναπτύσσεται η ουσία του συμπαγούς οστού. Ο αριθμός των έξω και έσω βασικών δοκίδων μειώνεται με την ηλικία. Κατά τη διάρκεια της αποθετικής αύξησης (appositional growth) στα επιμήκη οστά στους ενήλικες, οι έξω δοκίδες αντικαθίστανται από δευτερογενές Αβερσειανό οστό, ενώ οι έσω αναρροφώνται (Κουσουλάκος, 1997, 2004; Zimmerman, 2001).

Το Αβερσιανό κανάλι που περιέχει αιμοφόρα αγγεία βρίσκεται στο μέσον του οστεώνα (osteon). Ο οστεώνας περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό βοθρίων όπου το καθένα περιέχει ένα οστεοκύτταρο (osteocyte). Οι σωληνίσκοι (canaliculi) που σχετίζονται με κάθε οστικό κύτταρο βοθρίου δημιουργούν ένα χαρακτηριστικό δίκτυο. Ειδικά σε ιστό του συμπαγούς ιστού, τα ακανόνιστα γωνιώδη τμήματα μεταξύ των οστεώνων είναι πλήρη από δοκίδες, τις ενδιάμεσες πεταλοειδείς δομές (interstitial lamellae), που αποτελούν κατάλοιπα του οστεώνα ή των μη αναπλασμένων πρωτογενών πεταλοειδών οστικών δομών που έχουν κατά μέρος καταστραφεί και αλλοιωθεί στη διάρκεια της εσωτερικής ανάπτυξης και αναδόμησης του οστού (Κουσουλάκος, 1997, 2004).

Γενικά ο οστεώνας αποτελείται από τον κεντρικό σωλήνα του Havers, αιμοφόρα αγγεία, νεύρα και χαλαρό συνδετικό ιστό, που περιβάλλεται από ομόκεντρα συγκεντρικά πετάλια οστίτη ιστού, με οστικά βοθρία που περιέχουν οστεοκύτταρα, τα οποία επικοινωνούν μεταξύ τους με μικροσωληνίσκους (εικ. 8).

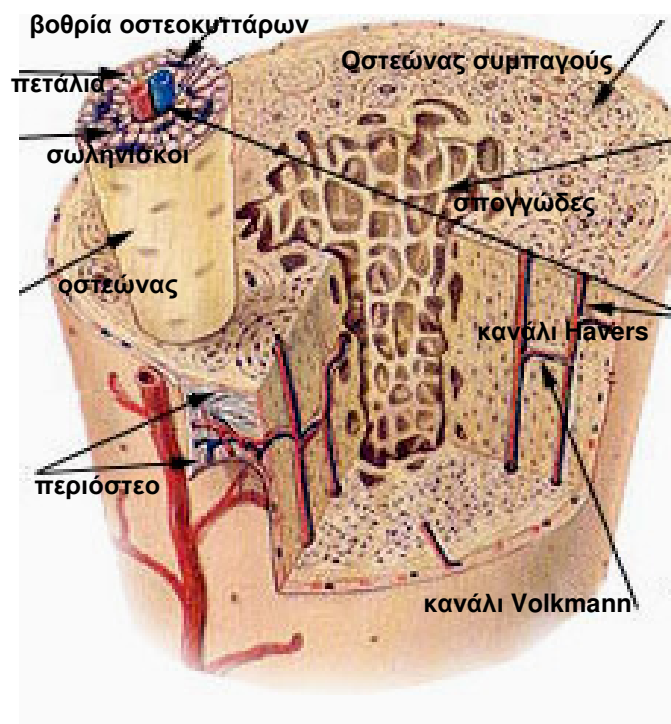
Υπάρχουν και οι σωλήνες του Volkmann, αγγειονευροφόρα κανάλια με εγκάρσια ή λοξή διάταξη και συνδέουν τους σωλήνες του Havers με την εξωτερική επιφάνεια των οστών. Στους σωλήνες του Volkmann, τα πετάλια δεν σχηματίζονται ομόκεντρα αλλά σε ακανόνιστη διάταξη. Κάθε Αβέρσειο σύστημα αφορίζεται από τα γειτονικά με τη θεμέλια γραμμή, μία ζώνη που αποτελείται από θεμέλια ουσία αλλά στερείται κολλαγόνων ινιδίων. Οι ίνες του Sharpey, διατιτρώσες ίνες, είναι ίνες του κολλαγόνου που σχηματίζουν δέσμες μερικές από τις οποίες διεισδύουν σε ορθή γωνία μέσα στο οστό, στις περιφερειακές και

ενδιάμεσες πεταλοειδείς δομές και συνδέουν το περίοστεο με το οστό (Yuehuei and Martin, 2003). Αποτελούν στοιχείο της έξω ινώδους στοιβάδας του περιόστεου. Στο κρανίο η κύρια λειτουργία τους είναι να συγκρατούν τα κρανιακά οστά. Κάθε ίνα συνοδεύεται από μία μικρή αρτηρία (arteriole).

Στο σπογγώδες τμήμα τα πετάλια διατάσσονται σε ομόκεντρους κύκλους γύρω από τα οστικά αγγεία και δημιουργούν τους αγγειώδεις σωλήνες του Havers οι οποίοι παρουσιάζονται σαν κύλινδροι που αναστομώνονται μεταξύ τους και περιέχουν αγγεία και νεύρα. Μεταξύ των πεταλίων βρίσκονται οι οστικές κοιλότητες και τα σωληνάκια που φιλοξενούν τα οστικά κύτταρα και τις κυτταροπλασματικές διακλαδώσεις τους (εικ. 8).

3.1.4.3. Αγγεία και νεύρα του οστίτη ιστού

Ο οστίτης ιστός έχει πλούσια αγγείωση με αιμοφόρα αγγεία που εξορμούνται από το περίοστεο και κατευθύνονται προς τους σωλήνες του Havers, ενώ άλλα μεγαλύτερα αγγεία διανέμονται στο σπογγώδες (εικ. 8). Τα νεύρα που πορεύονται στους σωλήνες του Havers προορίζονται για το τοίχωμα των αγγείων (Καλονάκης, 2007).



Εικόνα 8. Δομή οστίτη ιστού (www.web-books.com/Skeletal/Skeletal.htm)

3.1.4.4. Ανάπλαση οστού

Οι ιστοί αναρροφώνται και αναπληρώνονται σε μία χωρικά και χρονικά συνδεδεμένη διαδικασία επανασχηματισμού. Για τη διαδικασία επιφορτίζεται μετακινούμενη ομάδα οστεοκλαστών και οστεοβλαστών, σε αλληλεξάρτηση, που δραστηριοποιούνται για να εξαφανίσουν τις οπές στις οστικές επιφάνειες και να τις πληρώσουν με νέο οστό. Ο κύκλος της ανάπλασης, της καταστροφής και της σύνθεσης συνοψίζεται σε πέντε στάδια, ενεργοποίηση (activation), επαναρρόφηση (resorption), ανάκαμψη (reversal), οικοδόμηση (formation) και ηρεμία (quiescence) (Κουσουλάκος, 1997). Συνοπτικά, η διαδικασία αναπτύσσεται ως 1. δραστηριοποίηση: πρώιμοι οστεοκλάστες διεγείρονται και διαφοροποιούνται σε ώριμους ενεργούς οστεοκλάστες με τη βοήθεια κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων, 2. αναρρόφηση: οι οστεοκλάστες χωνεύουν ουσία παλαιού οστού, 3. αναστροφή: τέλος της αναρρόφησης, αποδόμησης, 4. διαμόρφωση: οι οστεοβλάστες συνθέτουν νέα θεμέλια ουσία, 5. ηρεμία-επιπέδωση: οι οστεοβλάστες μετατρέπονται σε ηρεμούντα κύτταρα που ακουμπάνε τον οστικό μανδύα στη επιφάνεια του νέου εναποτιθέμενου διαμορφωμένου οστού (εικ. 9)

Η λειτουργία της αναρρόφησης οστού που εμπλέκει τους οστεοκλάστες επηρεάζει όχι μόνο μέρη των νεόδομητων πρωτόγονων Αβερσειανών συνόλων αλλά συχνά και δομές του ενδόστεου, όπου εδράζονται οι εσωτερικές βασικές δοκίδες. Οι οστεοκλάστες ξεκινούν με το «σκάψιμο» ενός καναλιού διαμέτρου περίπου 300μm. Μέσα από αυτή τη διαδικασία σχηματίζονται μικρές οπές (resorption holes, resorptive bays) με αιμοφόρα αγγεία και εμβρυικός μυελός. Έπειτα, η αποδόμηση, ως καταστροφική διαδικασία, σταματά και αρχίζει η δραστηριοποίηση των οστεοβλαστών και μία νέα γενιά οστεώνων, τα δευτερογενή, διαμορφώνεται από την ομόκεντρη ανάπτυξη των πεταλοειδών δομών γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία. Με τον ίδιο τρόπο δημιουργείται η δεύτερη και τρίτη γενιά των οστεώνων. Υπολείμματα των κατεστραμένων οστεώνων επιζούν ως ενδιάμεσα ελάσματα (interstitial lamellae).

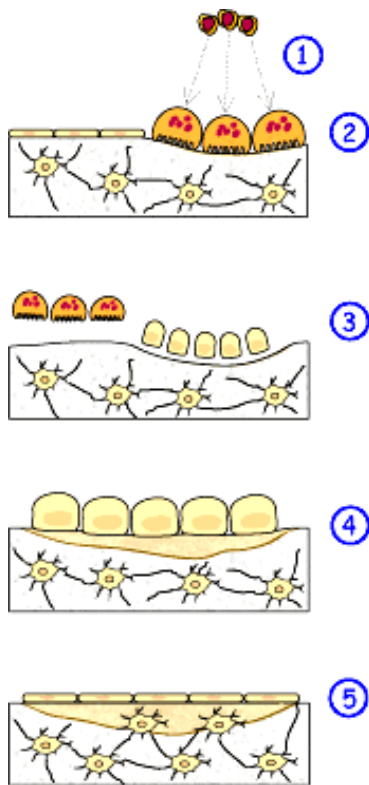
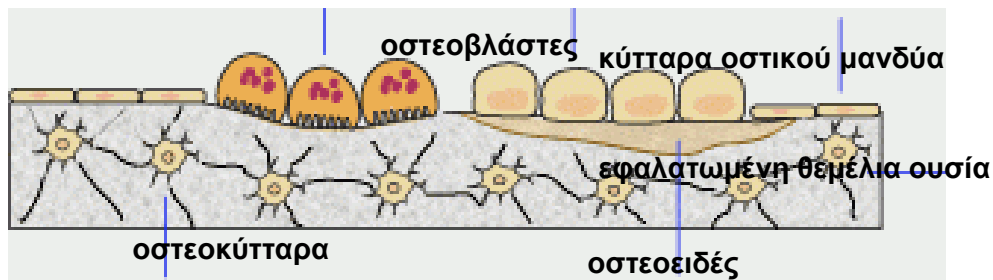
Με ανάλογο τρόπο η οστεοποίηση διεξάγεται και στον σπογγώδη ιστό. Περιστασιακά, σε κάποιες περιοχές του σκελετού, το σπογγώδες οστό μεταλλάσσεται φυσιολογικά σε συμπαγές οστό. Σε αυτή την περίπτωση οι οπές του σπογγώδους με τον μυελό εξελίσσονται σταδιακά σε στενότερες, καθώς οι οστεοβλάστες καλύπτοντας την οστική επιφάνεια αθροίζονται σε στρώματα επάνω από την πρωτογενή δοκιδωτή δομή. Εάν συνεχιστεί αυτή η διαδικασία, η πρωτογενής κοιλότητα μυελού γίνεται τόσο στενή

που λεπτές οστικές δοκίδες οικοδομούνται κυκλικά γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία και ένα πρωτόγονο Αβερσειανό σύστημα ανατέλλει (Κουσουλάκος, 1997, 2004).

Η ισόρροπη σύνδεση της οστικής αποδόμησης με την οστική αναδόμηση μέσω κυτταρικών μηχανισμών ονομάζεται σύζευξη (coupling) και έχει σαν σκοπό την ομοιοστασία της οστικής μάζας. Η συνεχής αναδόμηση, αποδόμηση, ανάπλαση και ανανέωση του οστού διατηρεί τον μηχανισμό για τη διατήρηση της δύναμης και της δομικής ανθεκτικότητας και βιοχημείας του οστού. Κατά την εμβρυική και την πρώιμη παιδική φάση ο ρυθμός ανάπτυξης των οστών είναι ταχύς.

Σε ιστολογικές αναλύσεις ρουτίνας μόνο δύο κατηγορίες ανθρωπίνου οστού είναι δυνατό να διαφοροποιηθούν απόλυτα, το δοκιδωτό (trabecular) και πεταλοειδές (lamellar). Η μικροδομή των δοκίδων και κυρίως η κατεύθυνση και ο προσανατολισμός των ινών κολλαγόνου μελετώνται σε πολωτικό μικροσκόπιο. (Ortner, 2003; Schultz, 2001, 2003; Yuehuei and Martin, 2003).

Η ανάπλαση του οστίτη ιστού συνιστά τη θεμελιώδη λειτουργία της επουλωτικής διαδικασίας νοσημάτων που εκφράζονται και στο οστό. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου οι ινοβλάστες αρχίζουν να εναποθέτουν ένα στρώμα το οποίο συμβάλλει στην υποστήριξη της εσωτερικής ανάπτυξης της αγγειογένεσης με την προαναφερόμενη διαδικασία της εξωκυττάριας κολλαγονούχου ουσίας και του οστεοειδούς. Το πλέον σημαντικό στάδιο είναι η περίοδος της ανάπτυξης της φλεγμονής και της επαναγγειογένεσης ή/και υπεραγγείωσης. Αυτός ο μηχανισμός πρωτίστως απαιτεί την αγγειακή πρόσβαση των μεσεγχυματικών κυττάρων ώστε να διαφοροποιηθούν σε οστεοκλάστες και οστεοβλάστες, ενώ άλλοι συμπαράγοντες, γενετικοί, μηχανικοί, αρχιτεκτονικής (πυκνότης, γεωμετρία, προσανατολισμός) και μεταβολικής παθοφυσιολογίας, εμπλέκονται στη διαδικασία. Ο αγγειογενετικός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF) αποτελεί το βασικό συντονιστή αποδόμησης και αναδιαμόρφωσης του παθολογικού οστού (Schultz, 2003; Yuehuei and Martin, 2003).



1. δραστηριοποίηση (activation)
2. αναρρόφηση (resorption)
3. αναστροφή (reversal)
4. διαμόρφωση (formation)
5. αδράνεια (quiescence)

Εικόνα 9. Ανάπλαση οστού (www.iofbonehealth.org/health-professionals/lab)

Περίληψη

Οι βασικές μονάδες του οστίτη ιστού είναι οι οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα, οι οστεοκλάστες και η θεμέλια ουσία, δομές οι οποίες ανατάσσονται και αποσυντίθενται σε μία συνεχή διαδικασία ισόρροπου επανασχηματισμού σε διαφορετικά στάδια, δραστηριοποίησης, αναρρόφησης, αναστροφής, διαμόρφωσης και αδράνειας. Τα είδη του οστίτη ιστού είναι το πεταλιώδες και το πρωτογενές ανοργάνωτο οστό. Το πεταλιώδες ή δευτερογενές οστό φέρει παράλληλη διάταξη των ινών κολλαγόνου και αποτελείται από δομικές μονάδες, που ονομάζονται οστεώνες ή Αβέρσεια συστήματα στα οποία

εντάσσονται άλλα δομικά και λειτουργικά στοιχεία. Το πεταλιώδες οστό είναι συμπαγές ή σπογγώδες. Τα πετάλια στο σπογγώδες τμήμα σχηματίζουν μεγάλες δοκίδες από την αναστόμωση των οποίων στο χώρο σχηματίζονται οι μυελοκυψέλες του μυελού. Σε κάθε πετάλιο οι δοκίδες κολλαγόνου παρουσιάζουν μία τυπική κατεύθυνση. Ο οστίτης ιστός είναι αγγειοβριθής με πλούσια αγγείωση σε αιμοφόρα αγγεία, που εξορμούνται από το περίοστεο και διανέμονται στο σπογγώδες, και νεύρα που προορίζονται για το τοίχωμα των αγγείων. Η ιστολογική μελέτη νοσούντος αρχαίου οστού εξετάζει τις οστεοβλαστικές και οστεοκλαστικές διεργασίες, την οστεοποίηση, την μορφολογία και τις αλλοιώσεις του πρωτογενούς και του δευτερογενούς οστού, την αρχιτεκτονική των ινών κολλαγόνου, και την υπερπλασία αγγείωσης στο συμπαγές και σπογγώδες οστό.

3.2. Στάδια εφαρμογής αναλυτικών μεθόδων παλαιοπαθολογικής μελέτης αρχαίου οστού

Ως πρώτο στάδιο μακροσκοπικής εξέτασης οστού για ανίχνευση παθολογικών λύσεων και αφού χρησιμοποιηθεί ο μεγεθυντικός φακός, εφαρμόζεται το στερεοσκόπιο για ανίχνευση υπολειμμάτων αλλοιώσεων μη ορατών με γυμνό οφθαλμό. Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι μεν μη καταστροφική αλλά δείχνει μόνον στοιχεία της οστικής επιφάνειας και όχι των εσωτερικών δομών.

3.2.1. Σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (SEM)

Παρά τη χρησιμότητά της ως τεχνική σε διάγνωση νόσων, η σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου πρέπει να συνδυάζεται με άλλες αναλυτικές μεθόδους, καθόσον δίνει εικόνα μόνο της επιφάνειας του οστού και ιστού, σε αντίθεση με τη μικροσκοπία διερχομένου φωτός, όπου η εξέταση διατρέχει δια του ιστού. Επί πλέον, η μικροδομή του αρχαίου οστού, όπως τα ελάσματα του σπογγώδους τμήματος του ιστού, δεν είναι ιδιαίτερα ορατή, καθότι κατά κανόνα είναι πολύ εύθραστη και έχει αποδομηθεί κατά την τμήση στη διαδικασία παραγωγής της τομής. Εν τούτοις, εάν χρησιμοποιηθεί BSE-mode και υψηλής μεγέθυνσης ανάλυση στο SEM, είναι δυνατόν να αναγνωσθούν λεπτομέρειες, όπως αλλαγές σε βοθρία Howship, ο βαθμός απολιθωποίησης στο ανόργανο τμήμα του οστού, διαγενετικά συμβάντα και περί τον θάνατον ευρήματα σημαντικά για την παλαιοπαθολογική έρευνα (Schultz, 2001).

3.2.2. Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκόπηση, μη καταστροφική μέθοδος σε μεγέθυνση X40, X50, συχνά συνδυάζεται με την ηλεκτρονική μικροσκοπία. Εσωτερικές δομές του κρανίου, οι

παραρινικές κοιλότητες, το μέσω ούς και η μυελική κοιλότητα του επιμήκους οστού εξετάζονται πριν την παραγωγή της λεπτής τομής. Είναι χρήσιμη σε διάγνωση φλεγμονών και αιμορραγικών συμβάντων στο νευροκράνιο και σπλαγνοκράνιο και σε πληροφορία πάνω σε διαγενετικές λύσεις του οστού (Schultz, 2001, 2003).

3.2.3. Μικροσκοπική ανάλυση

Η μικροσκοπική εξέταση οστού εφαρμόζεται με δύο τρόπους. Λειασμένες επιφάνειες οστού εξετάζονται κάτω από ανακλώμενο φως ή λεπτές τομές με τριβή αναλύονται σε διερχόμενο φως. Στη δεύτερη μέθοδο, πλέον κατάλληλη για αρχαίο οστό, απαιτείται ειδική προπαρασκευή του οστού προς εξέταση για να καταστεί διαφανές (Schultz, 1983, 2001, 2003).

3.2.3.1. Μικροσκοπία

Η ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης, με απλό και πολωτικό φως σε έγχρωμες και μη λεπτές τομές σκληρού ιστού από οστό χρησιμοποιείται στη σύγχρονη παλαιοπαθολογική έρευνα. Η χρήση μικροσκοπίας απλού φωτός είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε αναλύσεις μαλακού ιστού, με χρήση μικροτόμου και επανυγροποίηση του δείγματος για την παραγωγή λεπτών τομών (Shultz, 1983, 2001, 2003).

3.2.3.2. Μικροσκοπία πολωτικού φωτός

Η χρήση πολωτικού μικροσκοπίου αποτελεί την πλέον πολύτιμη μέθοδο για την μικροσκοπική ανάλυση λεπτών τομών αρχαίου οστού. Η ταύτιση των δεσμίδων κολλαγόνου και οι ειδικές μορφολογίες των ορυκτοποιημένων δομών στο υγιές και παθολογικό οστό καθώς και σε εφαιλατωμένους και οστεοποιημένους μαλακούς ιστούς, π.χ. τμήματα αιμοφόρων αγγείων, τένοντες μύες και μήνιγγες, γίνονται διακριτά κάτω από την εξέταση σε πολωτικό μικροσκόπιο. Ως εκ τούτου, δομικές αλλαγές παθολογικής αιτιολογίας είναι δυνατόν να κατηγοριοποιηθούν (Schultz, 2001, 2003). Επίσης, μη εφαιλατωμένο αρχαιολογικό οστό με τμήση μικροτόμου μελετάται σε πολωτικό μικροσκόπιο. Εν τούτοις, το αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό και συχνά οδηγεί σε λάθος διάγνωση εξ αιτίας των *τέχνηργων* (artifacts) που παράγονται από την διαδικασία τμήσης (microfractures). Επιπρόσθετα, η χρήση πολωτικού μικροσκοπίου σε εφαιλατωμένα οστά κατά κανόνα δεν είναι κατάλληλη καθότι η εφαιλάτωση επηρεάζει τη δομή του κολλαγόνου του οστού (Schultz, 2001, 2003).

Η χρήση συγκεκριμένου αντισταθμιστή βαθμού 1ης τάξης κόκκινου χρώματος από χαλαζία (1st order red quartz compensator), ως βοηθητικό μέσο (hilfobject), δίδει ακριβή πληροφορία για τις δομές του αρχαίου οστού, όπως τον προσανατολισμό των ινών κολλαγόνου που χαρακτηρίζονται από φτωχή διατήρηση και τους φορείς και τα προϊόντα διαγένεσης, όπως κρύσταλλοι, κατάλοιπα χλωρίδας και πανίδας, περιοχές νέου οστού, οστεοβλαστικές και οστεοκλαστικές διεργασίες και παράγοντες της φυσικοχημικής αποσύνθεσης των μορίων του οστού. Περαιτέρω, με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατόν να διακριθεί η τρισδιάτατη δομή του οστού (Schultz, 2001, 2003).

Επιπλέον, με τη χρήση του συγκεκριμένου αντισταθμιστή, η μικροσκοπική εικόνα της άνευ χρωστικής διαθλαστικής τομής αποκτά έντονο χρώμα βάσει του φυσικού φαινομένου της παρεμβολής (interference). Αυτά τα χρώματα παρεμβολής (interference) παράγονται μεταξύ των διασταυρούμενων πολωτικών φίλτρων (Nicols). Με αυτόν τον τρόπο τα χρώματα δεν προέρχονται από ένα μονοδιάστατο σύστημα αλλά ομαδοποιούνται σε μία χαρακτηριστική ακολουθία, την επαλληλία Newton. Τα χρώματα μορφοποιούνται σε τάξεις, σε υλικά διπλοδιαθλαστικότητας (birefringent), δηλαδή με ιδιότητα ανισότιμης μετάδοσης του φωτός κατά διάφορες διευθύνσεις, και πρέπει να ερμηνευθούν ανάλογα με την πυκνότητα και τη διπλοδιαθλαστικότητα. Ο φόντος είναι ένα ελαφρύ πορφυρό κόκκινο. Η κατεύθυνση των ινών κολλαγόνου, π.χ τα Αβερσειανά συστήματα, έχουν κίτρινο χρωματισμό (σε τομές μεγαλύτερου πάχους πορτοκαλί) ή μπλέ (σε παχύτερες τομές πράσινο). Τα Αβερσειανά σύνολα εμφανίζονται ως «αρνητικοί σταυροί» που αντιπροσωπεύονται από τους αποκαλούμενους σταυρούς Maltese. Αυτό σημαίνει ότι οι ίνες που τρέχουν παράλληλα στον άξονα του μικροσκοπίου είναι ανενεργές στο πολωτικό φως. Ως εκ τούτου, εμφανίζουν το ίδιο κόκκινο-πορφυρό χρώμα όπως ο φόντος, σε αντίθεση με αυτές που, και ελαφρώς λοξά να αναπτύσσονται, αποκτούν ένα αχνό βιολετί χρώμα. Οι ίνες που τρέχουν με το πολωτικό φως σε παράλληλη γραμμή με την κατεύθυνση είναι μπλε, ενώ αυτές σε ορθές γωνίες είναι κίτρινες (Schultz, 1988β, 2003).

Επιπρόσθετα, η εξέταση με πολωτικό μικροσκόπιο είναι χρήσιμη στην παλαιοντολογία και παλαιοανθρωπολογία για τη μελέτη της μικροδομής του απολιθωμένου οστού, καθώς και στην ιατροδικαστική ανθρωπολογία για την εκτίμηση της διάρκειας παραμονής του οστού στο έδαφος, με ποσοτικά δεδομένα (Schultz, 1988β).

3.2.4. Άλλες τεχνικές

Άλλες τεχνικές, κατά περίπτωση, εφαρμόζονται στην ανάλυση αρχαίου οστού, όπως η μικροσκοπία φθορισμού (fluorescent) για την διάγνωση λύσεων που οφείλονται σε

παθολογικά ευρήματα ή μύκητες από ταφονομία και αντιθέτου φάσεως (phase-contrast microscopy) για εξέταση των μικροοργανισμών στο έδαφος. Η μικροραδιογραφία της λεπτής τομής είναι χρήσιμη στη διάγνωση του σταδίου και βαθμού της οστεοποίησης του οστίτη ιστού καθώς και στη διάγνωση νόσων, όπως αιμορραγικά επεισόδια, νέο οστό, λεπτές γραμμές πιθανά σχετιζόμενες με φάσεις ανάπτυξης (Schultz, 2001, 2003).

3.2.5. Διαγένεση

Το ανθρώπινο σώμα αποσυντίθεται με διαφόρους τρόπους. Η αυτόλυση είναι η καταστροφή των ιστών με την δράση των ενζύμων που επηρεάζονται αμέσως με τον θάνατο. Κατά κανόνα, η διαδικασία της αυτόλυσης δεν αλλάζει τη μικροδομή των απολιθωποιημένων και εφραλατωμένων στοιχείων του οστού (Schultz, 2001). Εν τούτοις, η αυτόλυση καταστρέφει τα κύτταρα και τους μαλακούς ιστούς με αποσύνθεση και αποδόμηση τους, σημαντικό γεγονός για περαιτέρω αναλύσεις σε επίπεδο μοριακής βιολογίας, ανοσοϊστοχημείας και αναλύσεις ισοτόπων και ιχνοστοιχείων αρχαίου οστού. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας οι μαλακοί ιστοί αποχωρίζονται ή διαλύονται σε στοιχεία κυρίως λόγω βακτηρίων. Ο όρος διαγένεση κύρια αφορά στην αποδόμηση των μετάλλων ή εφραλατωμένων ιστών. Το αρχαιολογικό οστό επηρεάζεται, ως γνωστόν, από διαφόρους παράγοντες κατά την ταφή όπως, ρίζες φυτών, μύκητες βακτήρια, αρθρώποδα, άλγη, πράιονς (prions), ιοειδή (viroids), προνύμφες, σκώληκες, πρωτόζωα και μηχανικούς παράγοντες όπως νερό και κρυστάλλους. Ακόμη και στη σύγχρονη έρευνα λίγα είναι γνωστά για την πανίδα και χλωρίδα που ζούν στο αρχαίο οστό προκαλώντας τη διαγενετική διεργασία καταστροφής του. Οι διαγενετικοί αυτοί παράγοντες παράγουν μορφολογικά αποτελέσματα που μακροσκοπικά και ακτινογραφικά συγχέονται με παθολογικές αλλοιώσεις και μόνον ειδικές εργαστηριακές αναλύσεις είναι δυνατόν να δώσουν αξιόπιστα αποτελέσματα (π.χ. συγκεκριμένοι μύκητες δημιουργούν κανάλια σαν τούνελ και οπές που μακροσκοπικά διαγιγνώσκονται ως παθολογικά) (Schultz, 2001).

3.2.5.1. Έδαφος και νερό

Έχνη καταστροφής σε αρχαίο οστό προκαλούνται από μηχανικούς παράγοντες του εδάφους. Το νερό και η άμμος καταστρέφουν την οστική επιφάνεια αλλά και τις εσωτερικές δομές του οστού με χαρακτηριστικό τρόπο. Κατά κανόνα, στα ενδιάμεσα διαστήματα του σπογγώδους οστού μικρές ποσότητες χώματος εγκλείονται που ανιχνεύονται κυρίως με τη μικροσκοπική ανάλυση. Ειδικά, χρησιμοποιώντας πολωτικό μικροσκόπιο διακρίνεται η ποιότητα και σύνθεση του χώματος (άμμος, humus). Συχνά

είναι δυνατόν να προσδιορισθεί με αυτόν τον τρόπο, σε περίπτωση που διαφέρει η μικρομορφολογική δομή του χώματος από το έδαφος που είναι θαμμένο το αρχαίο οστό, εάν πρόκειται για δευτερογενή ταφή (Schultz, 2001).

3.2.5.2. Ρίζες φυτών

Αποτελούν συνηθισμένο παράγοντα καταστροφής του αρχαίου οστού. Σε γενικές γραμμές οι καταστροφές αυτές είναι αναγνώσιμες. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου πολύ λεπτές ρίζες μπορεί να διαγνωσθούν ως π.χ αιμοφόρο αγγείο ενώ στην πραγματικότητα πρόκειται για ψευδοπαθολογία. Οι μύκητες και οι άλγες δημιουργούν μικρές οπές, κοιλότητες και δομές σαν τούνελ. Αυτές οι αλλοιώσεις εντοπίζονται στην πλειονότητα των αρχαίων οστών και αναλύονται σε απλό φωτονικό μικροσκόπιο. Χρησιμοποιώντας μικροσκόπιο φθορισμού, αντιθέτου φάσεως ή SEM, όχι μόνον οι διαγενετικοί παράγοντες μελετώνται αλλά και τα προϊόντα διαγένεσης από αυτούς τους οργανισμούς (Schultz, 2003).

3.2.5.3. Αρθρώποδα

Η προέλευση αυτών συχνά δεν αναγνωρίζεται λόγω της κακής διατήρησης του αρχαίου οστού. Κατά αυτόν τον τρόπο, είναι δύσκολο διακριτό να εκτιμηθεί κατά πόσον αυτά τα είδη (π.χ. έντομα) παρασιτούν στο σώμα ή εμφανίσθηκαν μετά τον ενταφιασμό προκαλώντας τη διαγένεση καθόσον μάλιστα τα εν ζωή συχνά ομοιάζουν με αυτά της διαγένεσης (Schultz, 2001).

3.2.5.4. Κρύσταλλοι

Κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες στη διαδικασία της διαγένεσης, νέες κρυσταλλικές μορφές αναπτύσσονται μέσα στο οστό που προέρχονται από τον απατίτη, π.χ. βρουσίτη, το όξινο φωσφορικό ασβέστιο (Schultz, 2001). Αυτές οι κρυσταλλικές δομές συναθροίζονται θρυμματίζοντας το εσωτερικό του αρχαίου οστού με τον ίδιο τρόπο που το παγωμένο νερό εκτινάσσει ένα πλήρες και ερμητικά κλειστό δοχείο.

Περίληψη

Η ιστολογική μελέτη οστού περιλαμβάνει τα στάδια εξέτασης με μεγεθυντικό φακό, την ενδοσκοπική εξέταση εσωτερικών επιφανειών, την εξέταση με σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, την εξέταση σε απλό και πολωτικό μικροσκόπιο, ενώ άλλες τεχνικές, όπως μικροραδιογραφία ή μικροσκοπία φθορισμού είναι λιγότερο εφαρμόσιμες.

Οι τεχνικές αυτές, εκτός από την διάγνωση, παρέχουν πληροφορία για τα διαγενετικά χαρακτηριστικά του αρχαίου οστού και την αποικοδόμηση των φυσικοχημικών του στοιχείων από το έδαφος, το νερό, τις ρίζες φυτών και τους μικροοργανισμούς.

3.3. Εγγενείς μεθοδολογικοί περιορισμοί στην παλαιοπαθολογική έρευνα

Η διαχείριση των δεδομένων στην παλαιοπαθολογική έρευνα εξαρτάται αποκλειστικά από τη διάγνωση ασθενειών με αξιολόγηση παραμέτρων σε οστικά κατάλοιπα σε αντίθεση με τη σύγχρονη ιατρική η οποία χρησιμοποιεί στοιχεία από βιοχημικές, μοριακές αναλύσεις και ειδικές απεικονιστικές τεχνικές. Κατά κανόνα, μαλακοί ιστοί, όργανα, αίμα δεν είναι διαθέσιμα για ανάλυση στην παλαιοπαθολογική έρευνα, γεγονός που δυσκολεύει την ερμηνεία της μελέτης. Βασικές μεταβλητές στην ανάλυση των ασθενειών σε αρχαιολογικούς πληθυσμούς είναι, η ηλικία, το φύλο και ο χρονολογικός-γεωγραφικός άξονας. Με την εφαρμογή τεχνογνωσίας σε αρχαιολογικές μελέτες (π.χ για ακριβή προσδιορισμό της χρονολογίας με C^{14}) και των βιολογικών επιστημών (π.χ προσδιορισμό φύλου με αρχαίο DNA) οι επιδημιολογικές μελέτες των αρχαίων κοινωνιών αποκτούν σημαντική αξιοπιστία.

3.3.1. Δημογραφικές παράμετροι

Η ηλικία σε αρχαιολογικά σκελετικά κατάλοιπα εκτιμάται με βάση κριτήρια γνωστών ηλικιακών ομάδων ζώντων πληθυσμών με τις ανάλογες προσαρμογές και διορθώσεις μεταξύ των διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων (Ortner, 1991, 2003). Οι μέθοδοι για την εκτίμηση της ηλικίας διαφέρουν σε σχέση με το οργανόγραμμα, τη στατιστική ανάλυση και τα ηλικιακά διαστήματα, αλλά με κοινή υποδομή στην επεξεργασία καθορισμένων ανατομικών στελεχών.

Για την ηλικία των εμβρύων, νηπίων, παιδιών και εφήβων, επικρατούν μέθοδοι με την ανάλογη ποικιλομορφία ανά ηλικία που χρησιμοποιούν μορφολογικά, βιομετρικά και ποιοτικά (μη μετρήσιμα) κριτήρια σε μήκος επιμήκων οστών και σε δευτερογενή κέντρα της οστικής ανάπτυξης, ρυθμούς οδοντογένεσης και στάδια σύζευξης των ραφών (Buikstra and Ubelaker, 1994; Krogman, 1962; Ubelaker, 1989; White, 1991). Σε σκελετικά κατάλοιπα ενηλίκων, μορφολογικά και βιομετρικά χαρακτηριστικά εφαρμόζονται σε κρανιακά και μετακρανιακά οστά με το ανώνυμο οστό ως το πλέον αξιόπιστο και μελετημένο ανατομικό στέλεχος. Ειδικά κριτήρια χρησιμοποιούνται για διάσπαρτα σκελετικά κατάλοιπα που δεν συνανήκουν σε αρθρωμένο σκελετό (Buikstra and Ubelaker, 1994; Suchey, 1979; Suchey et al., 1986, 1988).

Στις μελέτες ορίζεται ως προϋπόθεση ότι το επιλεγμένο ερευνητικό οργανόγραμμα είναι αξιόπιστο σχετικά με τη δυνατότητα δειγματοληψίας κατανομής ηλικιακών ομάδων και πληθυσμού και ότι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά εκτιμώνται με αντικειμενικότητα. Επιπρόσθετα, σε όλες τις μεθόδους αξιολόγησης της ηλικίας αρχαιολογικών ομάδων λαμβάνεται ως δεδομένο ότι το δείγμα προς μελέτη και ο άγνωστος αρχαιολογικός πληθυσμός ανήκουν στο ίδιο στατιστικό δείγμα ατόμων. Εν τούτοις, αυτές οι προϋποθέσεις σπάνια συναντώνται σε αρχαιολογικές συλλογές με ανάλογα προβλήματα στη μεθοδολογία και με τιμές υψηλού λάθους στην εκτίμηση ηλικίας (Saunders, 2008). Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι διαφορετικές μέθοδοι εκτίμησης ηλικίας αντανakλούν διαφορετικούς στατιστικούς πληθυσμούς. Αντίθετα, εάν χρησιμοποιηθεί μία μέθοδος αποκλειστικά, πιθανά χάνεται η ποικιλομορφία στο δείγμα. Μελέτες δείχνουν μεγάλο εύρος ποικιλομορφίας στο ηλικιακό διάστημα μεταξύ 14-25 ετών, ανομοιογενή ηλικιακά διαστήματα, απουσία τυποποίησης στην εφαρμογή περιγραφικών ηλικιακών κατηγοριών και ασύμβατη υιοθέτηση μεθόδων για συγκεκριμένα δείγματα (Falys and Lewis, 2010).

Σημαντικό πεδίο εκτίμησης της ηλικίας σε αρχαίο οστό αποτελεί ο ρυθμός ανάπτυξης του οστίτη ιστού, του συστήματος οστεώνων, τα κατάλοιπα των πρωτογενών οστεώνων, τα περιφερικά ελάσματα και τα κανάλια αιμοφόρων αγγείων μη οστεωνικού χαρακτήρα (Robling and Stout, 2008; Schultz, 2003).

Μετρήσιμα και μη μετρήσιμα μορφολογικά χαρακτηριστικά ανατομικών στοιχείων όπως, μετωπικό οστό, μαστοειδής απόφυση, μέγιστη ισχιακή εντομή, διάμετρος αρθρωτικής κοτύλης, ωτιαία επιφάνεια, βιομετρία επιμήκων οστών αποτελούν τα κριτήρια εκτίμησης φύλου (Buikstra and Ubelaker, 1994; White, 1991). Τα προβλήματα της εκτίμησης του φύλου σε αρχαιολογικούς πληθυσμούς προκύπτουν κυρίως από την έλλειψη επαρκών στατιστικών δειγμάτων αναγκαίων για αξιολόγηση του φυλετικού διμορφισμού και δομής των ομάδων που σαφώς διαφέρουν ανά πληθυσμό (Saunders, 2008). Σε αρχαιολογικούς πληθυσμούς τα θήλεα άτομα συχνά εκτιμώνται ως άρρενα λόγω του ότι το κρανίο στην ενηλικίωση εμφανίζει άρρενα στοιχεία. Τα κριτήρια που εφαρμόζονται σε ένα αρχαιολογικό πληθυσμό για το διαχωρισμό άρρεν/θήλυ συχνά δεν δίνουν το ίδιο αποτέλεσμα σε άλλα πληθυσμιακά δείγματα ακόμη και σε περίπτωση που διατηρείται η περιοχή του ισχιακού οστού, του πλέον αξιόπιστου για την εκτίμηση του φύλου (Buikstra and Ubelaker, 1994; White, 1991). Άλλες παράμετροι, π.χ. δομή κρανιακών και μετακρανιακών τμημάτων, δίνουν σημαντικό εύρος ποικιλομορφίας και αλληλοεπικάλυψης ανά πληθυσμό. Η εκτίμηση του φύλου με αρχαίο DNA δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα σε συνδυασμό με τη μακροσκοπική ανάλυση (Stone, 2008).

3.3.2. Επιδημιολογική ερμηνεία και δημογραφικό προφίλ: η θεματική και οι ενστάσεις

Σχετικά με τις ασθένειες των αρχαιολογικών πληθυσμών, από τα διεθνή δεδομένα ένα μικρό ποσοστό (10-30%) φαίνεται να εμφανίζει αναγνωρίσιμα στο οστό νοσήματα. Η παρατήρηση αυτή αναδεικνύει το γεγονός ότι τα δεδομένα σχετικά με την επικράτηση και συχνότητα των ασθενειών δεν αποτελούν κριτικό παράγοντα στην εκτίμηση της κατάστασης της υγείας του πληθυσμού που εκπροσωπείται από το υπό ανάλυση δείγμα.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, η δημογραφική ανάλυση αποτελεί πεδίο έντονων αντεγκλήσεων, κυρίως όσον αφορά στην μεθοδολογία και εγκυρότητα των ερμηνευτικών αποτελεσμάτων, με σοβαρές ενστάσεις στο βασικό εργαλείο της δημογραφικής μελέτης των αρχαιολογικών πληθυσμών, τον πίνακα ζωής. Συγκεκριμένα, στους πίνακες ζωής οι παράμετροι ορίζονται από συχνότητα συμβάντων που καθορίζονται με πιθανότητα εμφάνισης σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα καθόλη όλη τη διάρκεια ζωής του πληθυσμού, τον αριθμό των θανάτων ανά ηλικιακή μονάδα και καθορισμένα διαστήματα και τον πιθανό μέσο όρο αριθμού ζώντων ατόμων ανά κατηγορία (Weiss, 1973). Ενώ σε γενικές γραμμές παρέχονται πληροφορίες, σημαντικά είναι τα προβλήματα που ανακύπτουν από τη μελέτη ειδικά σε ανεπαρκή στατιστικά δείγματα. Το πλέον εμφανές πρόβλημα είναι ότι οι πίνακες ζωής βασίζονται σε θανάτους ζώντων πληθυσμών, ενώ στα αρχαιολογικά δείγματα σε γεγονότα θανάτου από πληθυσμό όπου όλα τα άτομα είναι πεθαμένα (Ortner, 1992, 2003). Άλλη υπόθεση που ενέχεται στην ανάλυση είναι ότι το υπό εξέταση δείγμα αποτελεί αντιπροσωπευτικό μέρος του μητρικού πληθυσμού. Αυτή όμως η προϋπόθεση σπάνια τεκμηριώνεται σε μελέτες αρχαιολογικών ευρημάτων. Σημαντικό παράγοντα στη δημογραφική μελέτη αποτελεί και η διατήρηση συγκεκριμένων ανατομικών τμημάτων που ταυτίζονται ως άτομα, με πρωταρχικό πρόβλημα τη συχνή απουσία παιδικών οστών λόγω της ευκολότερης αποσύνθεσής τους. Εν τούτοις, το πρόβλημα είναι πολυπαραγοντικό και εξαρτάται από το μεταβολισμό και υγεία του ατόμου καθώς και τη φυσικοχημική σύσταση και το pH του εδάφους (Saunders, 2008). Η εγκυρότητα της οικοδόμησης των πινάκων ζωής στους αρχαιολογικούς πληθυσμούς εξαρτάται και από κοινωνικο-οικονομικές παραμέτρους, βαθμό μόνιμης εγκατάστασης σε καθορισμένο χώρο, την ποσοτική επάρκεια ως δείγμα και τη δυνατότητα να παράξει σημαντικό αριθμό αναγνωρίσιμων ως ατόμων σκελετών (Milner et al., 2008). Ως γνωστόν, πολιτισμικές και κοινωνικές πρακτικές επηρεάζουν την επιλογή ταφής ατόμων με κριτήριο την ηλικία. Παραδείγματος χάριν, συχνά ελλείπουν άτομα νηπιακής ηλικίας, τα οποία είναι ενταφιασμένα σε άλλη θέση, παραποιώντας έτσι τον χαρακτήρα του δείγματος.

3.3.3. Χρονολόγηση οστού

Η χρονολόγηση του οστού βασίζεται σε έμμεσες μεθόδους που αφορούν στη συσχέτιση του οστού με τη στρωματογραφική ακολουθία αρχαιολογικών ευρημάτων που τεχνολογικά και πολιτισμικά έχουν ενταχθεί σε καθορισμένα χρονολογικά πλαίσια. Την τελευταία δεκαετία, λόγω της περιπλοκότητας των ανθρωπογενών αποθέσεων και των έντονων γεωλογικών επεισοδίων, ειδικά στον Ελλαδικό χώρο, εφαρμόζονται μέθοδοι ακριβείας με απόλυτη χρονολόγηση του οστού, τη ραδιοχρονολόγηση με C^{14} . Λόγω της φτωχής περιεκτικότητας του ανόργανου μέρους του οστού σε άνθρακα με συχνή επιμόλυνση και λόγω της ταφονομικής αποσύνθεσης και κρυσταλλοποίησης, η ραδιοχρονολόγηση χρησιμοποιεί την πρωτεϊνική φάση του οστού, ως την καλλίτερη πηγή του C^{14} . Εν τούτοις, διάφορες εδαφικές συνθήκες επηρεάζουν την σταθερότητα της πρωτεΐνης και καθιστούν τη διαδικασία εξαιρετικά πολύπλοκη (Ortner, 1992, 2003). Άλλες χρονολογήσεις οστού (αλλαγές και ποσότητα αζώτου, φθορίου, ρακεμοποίηση αμινοξέων) δεν εφαρμόζονται συχνά συγκριτικά με την μέθοδο του C^{14} .

Περίληψη

Η παλαιοπαθολογική έρευνα ενέχει εγγενείς περιορισμούς οι οποίοι καθορίζουν τη διαμόρφωση του εκάστοτε οργανογράμματος. Η μελέτη αρχαιολογικών συλλογών βασίζεται σε ανομοιογενή στατιστικά δείγματα πληθυσμών, ενώ δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί εάν ανήκουν στον μητρικό πληθυσμό αφού τα μεταναστευτικά κύματα, οι πολιτισμικές δομές και οι δημογραφικές ανακατατάξεις αποτελούν πλέον κοινή παραδοχή. Επακόλουθα, η δόμηση των κοορτών παράγει επισφαλή αποτελέσματα, ενώ η εφαρμογή διαφορετικών μεθόδων με φόρμουλες από ζώντες πληθυσμούς για την ηλικιακή ταξινόμηση και εκτίμηση φύλου θέτουν σοβαρό προβληματισμό. Σε αυτό προστίθενται και τα στρωματογραφικά κενά με ασύμβατες συχνά χρονολογήσεις αρχαίου οστού, παράγοντες που παράγουν ψευδή αποτελέσματα. Είναι αυταπόδεικτο το πρόβλημα στη διαγνωστική αξία των μεθόδων σε αρχαίο οστό με την απουσία των μαλακών ιστών και των ανάλογων εξετάσεων, ευρήματα που παρέχουν μία μονοδιάστατη κλινική εικόνα όχι πάντα αντιπροσωπευτική της συχνότητας της νόσου στο συγκεκριμένο πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Οργανόγραμμα: υλικό, μέθοδοι και αξιοπιστία των μεθοδολογικών παραμέτρων

4.1. Οργανόγραμμα

Στην παρούσα εργασία ο σχεδιασμός του μεθοδολογικού σχήματος καθορίστηκε από το βασικό αξίωμα της παλαιοπαθολογικής μελέτης αρχαιολογικών δειγμάτων που θέτει περιορισμούς στη μεθοδολογική προσέγγιση και ερμηνευτική σύνθεση της επιδημιολογικής μελέτης, όπως προαναφέρθηκε.

4.1.1. Υλικό και Μέθοδοι

4.1.1.1. Υλικό

Το υλικό αποτελείται από σκελετούς και μεμονωμένα ανατομικά στελέχη, κυρίως κρανία και τμήματα κρανίων καθώς και τμήματα μετακρανιακού σκελετού που αποκαλύφθηκαν σε 14 συστηματικά προϊστορικές ανασκαφείς θέσεις-χρονολογικούς ορίζοντες του Ελλαδικού χώρου. Ένα μεγάλο μέρος του υλικού περιλαμβάνει διάσπαρτα οστά από δευτερογενείς ταφές, ενώ ο αριθμός των αρθρωμένων σκελετών ανέρχεται σε 92 άτομα. Το ολικό δείγμα περιλαμβάνει 230 άτομα. Η μακροσκοπική μελέτη του υλικού στο σπήλαιο Άγιος Χαράλαμπος στην Κρήτη βρίσκεται σε εξέλιξη (MacGeorge, 2008). Μέσα σε αυτό το πλαίσιο προβληματικού υλικού, τα δείγματα δεν συνιστούν πληθυσμιακά πακέτα αλλά περιπτώσιακές μελέτες (case study).

Η συντήρηση των οστών περιορίστηκε σε απλό μηχανικό καθαρισμό με καταγραφή ανά άτομο και ανατομικό στοιχείο, υγιές και με παθολογικές λύσεις. Στην καταγραφή υιοθετήθηκε ο αύξων αριθμός με το αρχικό της θέσης της ανασκαφής και όχι η ονομασία του ανασκαφέως, π.χ. το ΠΜ931 για δείγμα στο σπήλαιο Περαιώρας ονομάστηκε ως Π3, το Μ948 ως Π10, το ΗCH/3737a ως ΑΧ1 και ούτω κάθε εξής.

Οι 14 θέσεις-ορίζοντες, σπήλαια και ανοιχτοί χώροι (πίνακας 1), αναπτύσσονται σε διάφορα γεωμορφολογικά περιβάλλοντα όπως, παράλια, χαμηλού και υψηλού υψομέτρου, σε πεδινές, λιμναίες, ποτάμιες και περιθωριακές περιοχές π.χ. έλη (εικ.10).



Εικόνα 10. Χάρτης θέσεων-δειγμάτων

1.Θεόπετρα Μ, Ν, 2.Ορφέας, Σαρακηνός, 4.Ριζούπολη, 5.Σκύρος. 6.Θαρρούνια.7.Καλογερόβρυση
8.Περαχώρα, 9.Καστριά Ν, Χ, 10.Α, Β Κουβελέικη. 11.Σχοινί, 12.Κύθνος. 13.Άγιος Χαράλαμπος

Το χρονολογικό φάσμα περιλαμβάνει τη Μεσολιθική περίοδο (9000-7000 π.Χ.), τη Νεολιθική περίοδο (7000-3200 π.Χ.) και την εποχή του Χαλκού (3200-1200 π.Χ.), όπως έχουν προσδιορισθεί στον Ελλαδικό χώρο (πίνακας 1) και συνεχώς βαθμονομούνται (Facorellis, 2003). Η χρονολόγηση των θέσεων προκύπτει από σειρά χρονολογήσεων (με ραδιάνθρακα C^{14}) στις ανασκαμμένες θέσεις και συσχετίσεις με στρωματογραφικά και αρχαιολογικά δεδομένα. Χρονολόγηση οστών πραγματοποιήθηκε σε αποθέσεις με σύνθετη στρωματογραφία και πιθανές διαταράξεις. Σε αρχαιολογικές θέσεις με σαφή βιοστρωματογραφικά και χρονολογικά όρια, η χρονολόγηση εκτιμήθηκε και από τη σύνθεση των κινητών ευρημάτων σε συνδυασμό με τις χρονολογήσεις επιλεγμένων οργανικών καταλοίπων (π.χ. κάρβουνο). Η χρονολόγηση διενεργήθηκε στο Τμήμα Αρχαιομετρίας του ΕΚΕΦΕ-Δημόκριτος, στο Τμήμα Αρχαιομετρίας του Simon Fraser University και στο Oxford Acceleration Unit (Facorellis, 2003).

Πίνακας 1. Χρονολογικό και περιβαλλοντικό πλαίσιο προϊστορικών θέσεων

Θέση	N	Χρονολογία	Μορφολογία	Περιβάλλον	Περιοχή
Θεόπετρα	6	Μεσολιθική	σπήλαιο	ημιπεδινό	Θεσσαλία Τρίκαλα
Μαρουλάς	10	Μεσολιθική	ανοικτή θέση	νησί	Αιγαίο Κύθνος
Θεόπετρα	34	Νεολιθική	σπήλαιο	ημιπεδινό	Θεσσαλία
A Κουβελέικη	11	Νεολιθική	Σπήλαιο	ημιπεδινό	Πελοπ/σος Λακωνία
B Κουβελέικη	4	Νεολιθική	Σπήλαιο	ημιπεδινό	Πελοπ/σος
Θαρρούνια	38	Νεολιθική	Σπήλαιο	ημιπεδινό	Εύβοια
Καστριά	19	Νεολιθική	σπήλαιο	ορεινό	Πελοπ/σος Αχαΐα
Σχοινί	3	Νεολιθική	σπήλαιο	παράλια	Πελοπ/σος Λακωνία
Ριζούπολη	3	Νεολιθική	σπήλαιο	πεδινό	Αττική
Σαρακηνός	3	Νεολιθική	σπήλαιο	ημιπεδινό	Βοιωτία Κωπαΐδα
Καστριά	17	Χαλκοκρατία	σπήλαιο	ορεινό	Πελοπ/σος
Ορφέας	4	Χαλκοκρατία	σπήλαιο	ημιπεδινό	Μακεδονία
Καλογερόβρυση	8	Χαλκοκρατία	ανοικτή θέση	ορεινό	Εύβοια
Περαχώρα	64	Χαλκοκρατία	σπήλαιο	λίμνη	Πελοπ/σος Κόρινθος
Σκύρος	2	Χαλκοκρατία	ανοικτή θέση	νησί	Αιγαίο
Άγιος Χαράλαμπος	4	Χαλκοκρατία	σπήλαιο	ορεινό	Κρήτη, Οροπέδιο Λασηθίου

Η αποσπασματική φύση του υλικού και η ετεροβαρής δημογραφική και στατιστική σημαντικότητα των ατόμων ανά περίοδο δεν επιτρέπει τη διάκριση σε υποπεριόδους (νεώτερη, τελική νεολιθική ή πρώιμη, ύστερη χαλκοκρατία). Σε πολλές από τις ανασκαφείς θέσεις έχουν διεξαχθεί ειδικές εργαστηριακές αναλύσεις για συγκεκριμένες κατηγορίες βιοαρχαιολογικής έρευνας (μικρομορφολογία, παλαιοκλιματική μελέτη, μελέτη οργανικών καταλοίπων σε αγγεία, παλαιοβοτανολογική και παλαιοδιατροφική ανάλυση, ανάλυση στροντίου). Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων συγκρίνονται με την παλαιοπαθολογική μελέτη αλλά σε παράλληλα επίπεδα εκτίμησης παραμέτρων.

4.1.1.2. Μέθοδοι

4.1.1.2.1. Υπολογισμός του αριθμού των ατόμων

Η αρχή της εκτίμησης του αριθμού των ατόμων σε αρχαιολογικούς πληθυσμούς βασίζεται στην ταύτιση των ανατομικών στοιχείων που ορίζουν κάθε άτομο, π.χ. δεξί ή αριστερό ή ζεύγος κροταφικών οστών (Ελάχιστος Αριθμός Ατόμων-EAA, Minimum Number of Individuals-MNI). Υπάρχουν τρεις διαφορετικές παραλλαγές-φόρμουλες για την εκτίμηση του ελαχίστου αριθμού ατόμων. Το A σηματοδοτεί το αριστερό οστό, το Δ το δεξί και το Z τον αριθμό των ζευγών. Οι εκτιμητές του EAA είναι: 1. Μέγιστο (A, Δ), 2. $(A+Δ)/2$, 3. $A+Δ-Z$. Ο πλέον συνήθης τρόπος για τον υπολογισμό είναι ο πρώτος. Αυτή η τιμή επιτυγχάνεται με την τακτοποίηση δεξιών και αριστερών ανατομικών στοιχείων, όπου ο μέγιστος αριθμός αποτελεί τον EAA. Είναι ανάλογο να υποθέσουμε ότι τα λιγότερο συχνά απαντώμενα οστά συνδυάζονται σε ζεύγη με τα πλέον συχνά απαντώμενα οστά, εξίσωση που κατά συνέπεια παράγει ένα μάλλον αναξιόπιστο αριθμό. Η δεύτερη φόρμουλα πιθανά θα παράγει τις πλέον ελάχιστες μετρήσεις. Είναι ένας μέσος όρος για ένα ζεύγος ανατομικών τμημάτων και, εκτός εάν το αριστερό και δεξιό είναι ίσα ποσοτικά, η τιμή θα είναι πάντα λιγότερη από τη μέγιστη τιμή της ανατομικής πλευράς. Η τρίτη φόρμουλα συνήθως δίνει μεγαλύτερη τιμή διότι μη συνδυαζόμενα σε ζεύγη οστά από διαφορετικές πλευρές υποτίθεται ότι προέρχονται από διαφορετικά άτομα. Καθόσον η πιθανότητα αποκάλυψης ενός συγκεκριμένου ανατομικού στοιχείου είναι άγνωστη στις περισσότερες οστεολογικές συλλογές, και ειδικά στις προϊστορικές του Ελλαδικού χώρου με αποσπασματικό υλικό φτωχής διατήρησης, δεν υπάρχει πραγματικός τρόπος να εκτιμηθεί σε ποιο βαθμό ο EAA εκτιμά το πραγματικό πληθυσμιακό μέγεθος. Άλλη μέθοδος εκτιμά τον αριθμό των απωλεσθέντων ατόμων από μία μεγάλη καταμέτρηση. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ο ακριβής αριθμός του μητρικού πληθυσμού εκτιμάται με βάση το αξίωμα ότι μελετώνται δείγματα όπου όλα τα άτομα ζώντα ή μη δεν είναι αναγκαίο ή δεν είναι δυνατόν να παρατηρηθούν (Ingvarsson-Sundström, 2003).

Συνεκδοχικά, ο Ελάχιστος Αριθμός Ατόμων δεν εκτιμά τον πρωταρχικό αριθμό, το αριθμητικό μέγεθος του μητρικού πληθυσμού, αλλά τον αριθμό των ατόμων που αντιπροσωπεύονται από το αποκαλυφθέν σύνολο. Για την ερμηνεία του πληθυσμιακού μεγέθους της σκελετικής συλλογής, όπως διαφαίνεται και από το όνομα, ο EAA αντιπροσωπεύει την εκτίμηση του ελαχίστου αριθμού ατόμων που συνεισφέρουν στο δείγμα. Σε περίπτωση θραυσμάτων ευρημάτων, π.χ. μετάφυσης μηριαίου, συγκεκριμένα ανατομικά στοιχεία χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του EAA. Κάθε ανατομικό στέλεχος πρέπει να έχει ένα κοινό διακριτό χαρακτηριστικό για να διασφαλίσει ότι

αποσπασματικά τμήματα του ίδιου ανατομικού στοιχείου του ίδιου ατόμου δεν προσμετρώνται ως διαφορετικά άτομα. Υπάρχουν πολλές αντιρρήσεις για την αξιοπιστία της μεθόδου όσον αφορά στην ποσοτικοποίηση των δεδομένων. Ανεξάρτητα από τον πληθυσμό υπό μελέτη, ένα σοβαρό πρόβλημα της μεθόδου είναι ότι σε πολλές περιπτώσεις απλά δηλώνει πόσα άτομα θα ήταν απαραίτητα για να αποκαλυφθούν τα σκελετικά ευρήματα, ενώ δεν παρέχει μία ακριβή εκτίμηση του πρωταρχικού αριθμού των ατόμων. Πολλές φορές δίνει μεγαλύτερο αριθμό ατόμων από τον υποθετικό λόγω παραγόντων (ταφονομία, διασπορά, εργαστηριακή συντήρηση) που επηρεάζουν την ανάγνωση δεικτών ταύτισης ανατομικών στοιχείων κυρίως σε αρχαιολογικά δείγματα που δεν είναι στατιστικά επαρκή (επιλεγμένα ανατομικά στελέχη από δευτερογενείς ταφές). Αντίθετα, συχνά η αναγνώριση μη συνανηγόντων οστών καταδεικνύει ότι ο ΕΑΑ αποτελεί υποεκτίμηση του αριθμού στο δείγμα.

Στην παρούσα μελέτη η εκτίμηση του αριθμού των ατόμων εφήρμοσε την πλέον επικρατούσα μέθοδο, τον υπολογισμό του ελάχιστου αριθμού ατόμων, όπως περιγράφηκε. Η μέθοδος κύρια εφαρμόζεται σε μικρά δείγματα με διαταραγμένα οστά και φτωχή διατήρηση. Εξετάσθηκε ο αριθμός συχνότητας των επιμήκων οστών, με ιεράρχηση βαθμού συχνότητας το μηριαίο και την κνήμη, και των κρανίων, κρανιακών οστών και κρανιακών τμημάτων (Buikstra and Ubelaker, 1994). Σε περιπτώσεις δυσκολίας διάκρισης εξετάσθηκε η διαφορά σε ποσοτικά και ποιοτικά στοιχεία τμημάτων (δομή, μέγεθος, ταφονομία) με την αναμενόμενη απόκλιση εντός και μεταξύ ερευνητών (intra-observer, inter-observer error), η οποία αξιολογήθηκε.

4.1.1.2.2. Εκτίμηση δημογραφικών παραμέτρων

4.1.1.2.2.1. Προσδιορισμός ηλικίας

Η ταξινόμηση σε ηλικιακά διαστήματα βασίσθηκε στην κατηγοριοποίηση των Buikstra and Ubelaker (1994) αλλά, λόγω απουσίας κάποιων ηλικιακών ομάδων, τα διαστήματα διαμορφώθηκαν με συνένωση κατηγοριών σε: νήπια (0-6), παιδιά (6-12), εφήβοι (12-18), νεαροί ενήλικες (>18) (Buikstra and Ubelaker, 1994). Για τα νήπια και τα παιδιά εξετάσθηκαν η οδοντογένεση, ο ρυθμός ανάπτυξης της οδοντοφυΐας και ο βαθμός συνένωσης των ραφών στα επιμήκη και κρανιακά οστά (Buikstra and Ubelaker, 1994) με την αναμενόμενη ποικιλομορφία σε άτομο και δείγμα (Katzenberg, 2008). Για τους εφήβους και νεαρούς ενήλικες εκτιμήθηκαν το στάδιο της συνένωσης των κρανιακών ραφών και των επιμήκων οστών, ανατομικά στοιχεία στον αξονικό σκελετό, οδοντική αποτριβή και μορφολογία ηβικής σύμφυσης και ανωνύμων οστών (Brooks and Suchey,

1990; Buikstra and Ubelaker, 1994; Lovejoy et al., 1985; Meindl and Lovejoy, 1985; Suchey, 1979; Suchey et al., 1986, 1988). Βασικό πρόβλημα στη μεθοδολογία εκτίμησης της ηλικίας αποτελεί το γεγονός ότι λόγω της ανομοιογένειας και στατιστικής ανεπάρκειας του δείγματος εφαρμόστηκε συνδυασμός κριτηρίων από διαφορετικές μεθόδους και πληθυσμούς ελέγχου (reference collections) που παράγει πιθανά σφάλματα. Παραδείγματος χάριν, η μέθοδος των (Buckberry and Chamberlain, 2002), αν και βασίζεται σε προηγούμενες μεθόδους, δείχνει ελαφρά υψηλότερη αντιστοιχία με την ηλικία από ότι η μέθοδος Suchey-Brooks στην ηβική σύμφυση και ελεγχόμενη απόκλιση (inter-, intra-observer error) και πλέον αξιόπιστη εφαρμογή των *blind tests*. Σύμφωνα με άλλη έρευνα, η κατανομή της ηλικίας οφείλει να προσλαμβάνει περίπου το σχήμα U (Waldron, 1994). Όπου ήταν εφικτό, σε ιστολογικές τομές για την κατηγοριοποίηση της ηλικίας εκτιμήθηκαν στοιχεία ανάπτυξης πεταλιώδους και πρωτογενούς οστού και ρυθμού αναρρόφησης και ανασύνθεσης οστέων (Kerley, 1965; Kerley and Ubelaker, 1978; Schultz, 2003, προσωπική επικοινωνία; Sode et al., 2010).

4.1.1.2.2. Προσδιορισμός φύλου

Με βάση την επικρατούσα μεθοδολογία εφαρμόστηκε ο διαχωρισμός σε άρρεν, θήλυ, πιθανώς άρρεν, πιθανώς θήλυ, αταύτιστο (Bass, 1987; Buikstra and Ubelaker, 1994; Schultz, 2003a). Εξετάστηκε το μέγεθος κρανιακών περιοχών κυρίως υπερόφρυνων, μετωπικού, μαστοειδών αποφύσεων, γναθιαίας μορφολογίας, μήκους επιμήκων οστών, ανώνυμα οστά. Επιπλέον, για τους προέφηβους εξετάστηκε το σχήμα της ισχιακής εντομής ως το πλέον αξιόπιστο κριτήριο (Wilson et al., 2008).

4.1.1.2.3. Καταγραφή παθολογικών οστεολύσεων

Το δείγμα εξετάστηκε για λύσεις πορώδους υπερόστωσης, οστεολύσεις των *cribra orbitalia* στα οφρυικά πέταλα και μεσόφρυο, μετωπικό οστό και την έσω οβελιαία κοιλότητα και ενδοκρανιακές λύσεις στο ενδοκράνιο καθώς και για πιθανές συνοδές λύσεις στα επιμήκη οστά. Η εξέταση ενδοκρανιακής τράπεζας θεωρείται αναπόσπαστο στάδιο της μελέτης καθότι κάποιοι νόσοι που κλινικά αναπτύσσουν πορώδη υπερόστωση και *cribra orbitalia* εμφανίζουν και ενδοκρανιακές λύσεις.

4.1.1.2.4. Αξιολόγηση της επικράτησης των οστεολύσεων

Για πορώδη υπερόστωση και ενδοκρανιακές λύσεις εξετάστηκαν μακροσκοπικά 436 κρανιακά θραύσματα και 87 κρανία. Για *cribra orbitalia* εξετάστηκαν 287 οφρυικά

πέταλα. Εξετάσθηκαν 98 επιμήκη οστά, 36 μηριαία και τμήματα μηριαίων και 62 κνήμες και τμήματα κνημών. Όπως προαναφέρθηκε, οι εγγενείς περιορισμοί της παθολογίας και γενικότερα της σύγκρισης ασθενειών σε ζώντες πληθυσμούς και αρχαιολογικές συλλογές είναι κοινός τόπος. Για τον έλεγχο και περιορισμό των συστηματικών σφαλμάτων δείγματος (biases) που διαφαίνονται, χρησιμοποιήθηκε ως παρονομαστής και το άτομο και το ανατομικό στοιχείο. Η μελέτη των λύσεων για τα άτομα βασίσθηκε σε κρανιακά τμήματα και στο μετακρανιακό σκελετό, δηλαδή πόσα άτομα προσβλήθηκαν σε όλα τα σκελετικά μέρη (κρανίο, προσωπική χώρα, μετακρανιακό σκελετό), πόσα άτομα προσβλήθηκαν μόνο στο κρανίο και πόσα στο μετακρανιακό σκελετό και ποιό ανατομικό στέλεχος εμφανίζει τη μεγαλύτερη συχνότητα λύσεων και σε ποιά ηλικιακή ομάδα, και όπου ήταν εφικτό η κατανομή σε φύλο.

4.1.1.2.5. Η αξιοπιστία του διπλού ελέγχου στο δείγμα

Η αξιολόγηση της επικράτησης των λύσεων στα άτομα έχει το πλεονέκτημα να παρέχει ένα υποσύνολο του σκελετικού δείγματος όπου η διατήρηση του ανατομικού στοιχείου είναι γνωστή. Λόγω της εμπιστοσύνης αυτού του διατηρημένου τμήματος σε κάθε παρατηρούμενο άτομο είναι εφικτό να αναγνωσθούν πρότυπα κατανομής των λύσεων στο άτομο με περαιτέρω εφαρμογή σε συγκριτικές μελέτες. Η ανάλυση σε σκελετικό ανατομικό στοιχείο επίσης παρέχει την δυνατότητα να ποσοτικοποιηθούν διαφορές στη σκελετική κατανομή των λύσεων μεταξύ των οστών. Τα αποτελέσματα των ερευνών δείχνουν ομοιότητες στη συχνότητα των λύσεων και στο πρότυπο της εμπλοκής συγκεκριμένων οστών και οστικών περιοχών, υποστηρίζοντας ότι και οι δύο μέθοδοι πρέπει να εφαρμόζονται σε προβληματικά δείγματα για αλληλοέλεγχο των αποτελεσμάτων που *per se* ενέχουν συστηματικά σφάλματα (biases). Τα αποτελέσματα από μελέτες που συνδύασαν και τις δύο μεθόδους δείχνουν ομοιότητες στην εκτίμηση της συχνότητας των λύσεων, εισηγούμενες ότι και οι δύο μέθοδοι, είτε σε συνδυασμό όπου είναι δυνατόν, είτε μονωμένα κατά περίπτωση, είναι χρήσιμες σε μελέτες επιδημιολογίας αρχαίων κοινωνιών (Buckley, 2000). Εν τούτοις, οι μέθοδοι αυτές είναι πολύ ακατέργαστες για να αξιολογήσουν αποτελεσματικά την ποικιλομορφία των λύσεων στα οστά ενός ατόμου. Συγκεκριμένα, εάν υπάρχει περισσότερη από μία λύση σε κάθε ανατομικό τμήμα, το εύρος της ποικιλομορφίας της λύσης στο άτομο δεν είναι δυνατόν να αποτιμηθεί, καθότι η ανάλυση των σκελετικών τμημάτων δεν είναι επαρκώς ευαίσθητη για την εκτίμηση αυτής της ποικιλομορφίας στο είδος των λύσεων ή στο τμήμα του προσβληθέντος οστού. Παραδείγματος χάριν, η μέθοδος που χρησιμοποιεί το κρανίο,

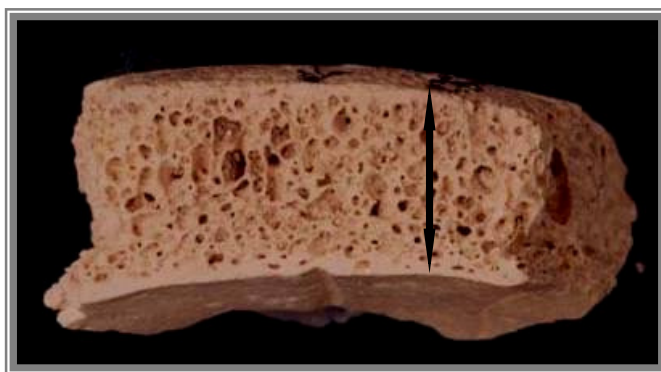
επειδή σώζεται περισσότερο, ως οδηγός για την περιγραφή του σταθερότυπου της πορώδους υπερόστωσης και των *cirbra orbitalia*, παράγει ταυτολογική συλλογιστική (*circular reasoning*) στην ερμηνεία όταν εξετάζονται δείγματα ανομοιογενή και φτωχής διατήρησης. Παρά το γεγονός ότι η αξιολόγηση των λύσεων παρέχει κάποια πληροφορία για την εξέλιξη της νόσου στο άτομο, ο καθορισμός του βαθμού σοβαρότητας είναι δύσκολο να καταγραφεί καθώς η παθογένεση και παθοφυσιολογία κάποιων ασθενειών, όπως οι λοιμώξεις, εμπλέκει τόσο ευρύ φάσμα διακύμανσης ώστε αυτό το μέτρο της εξέλιξης της λύσης δεν είναι πιθανά διακριτό. Περαιτέρω, επειδή ένα άτομο πιθανά έχει περισσότερες από μία λύσεις στο ίδιο οστό αυτό καθαυτό, δεν είναι δυνατόν να ποσοτικοποιηθεί αξιόπιστα η κατανομή διαφορετικών λύσεων μέσα στο υπό μελέτη δείγμα. Θεωρητικά, αυτός ο περιορισμός μπορεί να αρθεί με την επιλογή συγκεκριμένων οστικών τμημάτων για την ποσοτικοποίηση της οστικής αλλαγής στο ίδιο άτομο, π.χ. η κνήμη ή το κρανιακό τμήμα. Όμως και πάλι σημαντική πληροφορία δεν αποκαλύπτεται. Συγκριτικά, η πλέον αξιόπιστη μέθοδος, αλλά μη παρέχοντας ιδανική ερμηνεία, είναι η καταγραφή της λύσης, του σκελετικού στοιχείου και του ατόμου (Buikstra and Cook, 1980; Ortner, 1992; Schultz, 2003).

4.1.1.2.6. Μακροσκοπική ανάλυση

4.1.1.2.6.1. Έξω τράπεζα, πορώδης υπερόστωση (εξ ορισμού η έξω τράπεζα)

1. ανατομική θέση πορότητας: ινιακό, κροταφικό, βρεγματικό, ενδιάμεσες περιοχές
2. μορφολογία πορότητας: απλή πορότητα, συνένωση πόρων (*coalescence pattern*), πορωτική ακτινωτή διάταξη με ραβδώσεις (*radiative striation pattern*), μικτή μορφή
3. σταθερότυπος κατανομής: συμμετρική, ασύμμετρη διάσπαρτη πορότητα, εντοπισμένη πυκνή πορότητα, κατανομή πόρων σε νησίδες, μικτός τύπος.
4. βαθμός ενεργότητας: στάδιο 1: ήπιος βαθμός με δυσδιάκριτη πορότητα και μικρού μεγέθους πόρους (~1χιλ.), στάδιο 2: ευκρινείς πόροι (~2χιλ.) με πυκνή συγκέντρωση, στάδιο 3: τρήματα σε συνένωση, στάδιο 4: επέκταση των λύσεων, *coalescence* (εικ.12).
5. βαθμός επούλωσης: στάδιο 1: νέο πρωτογενές οστό σε εξέλιξη ανάπτυξης, στάδιο 2: νησίδες ανάπλασης νέου οστού σε οργανωμένα επίπεδα.

Διπλόη: στάδιο 1: ήπια υπερτροφία (~4-5χιλ.), στάδιο 2: σοβαρή υπερτροφία (>5χιλ.) με συνοδές αλλοιώσεις στην έξω τράπεζα (εικ.11), στάδιο 3: αλλοιώσεις της αρχιτεκτονικής των δοκίδων και αλλοιώσεις σε ζώνες επαφής με τις τράπεζες.



Εικόνα 11. Υπερτροφία διπλότητας, 7,6χιλ.

4.1.1.2.6.2. Έσω τράπεζα

1. ανατομική θέση πορότητας: ινιακό, κροταφικό βρεγματικό, μήνιγγες, κοιλότητες.
2. μορφολογία πορότητας: απλή πορότητα, συνένωση πόρων (coalescence), πορότητα και σπειροειδείς σχηματισμοί σε ζώνες, υπεραγγείωση, μικτή μορφή.
3. σταθερότυπος κατανομής: συμμετρική εντοπισμένη πορότητα, διάσπαρτη ασύμμετρη πορότητα, πορότητα σε νησίδες, μικτή κατανομή.
4. βαθμός ενεργότητας: στάδιο 1: ήπιος βαθμός με δυσδιάκριτη πορότητα και μικρού μεγέθους πόρους (~1χιλ.), στάδιο 2: ευκρινείς πόροι (>3χιλ.) με πυκνή συγκέντρωση και υπεραγγείωση, στάδιο 3: μικτές αλλοιώσεις, 4: επέκταση λύσεων.
5. βαθμός επούλωσης: στάδιο 1: νησίδες με σύμφυση πορωτικών περιοχών, στάδιο 2: νησίδες ανάπλασης νέου σε επέκταση.

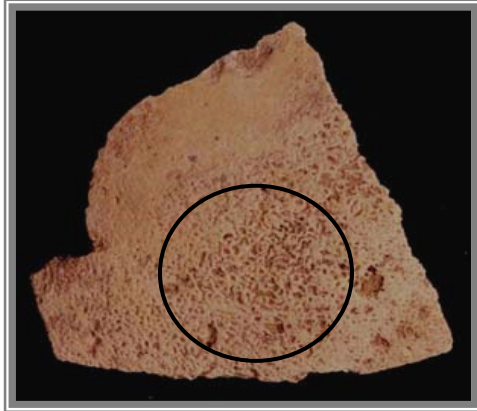
4.1.1.2.6.3. Cribra orbitalia

Τα cribra orbitalia εξετάσθηκαν και σε περιπτώσεις διατήρησης ενός οφρυνικού πετάλου.

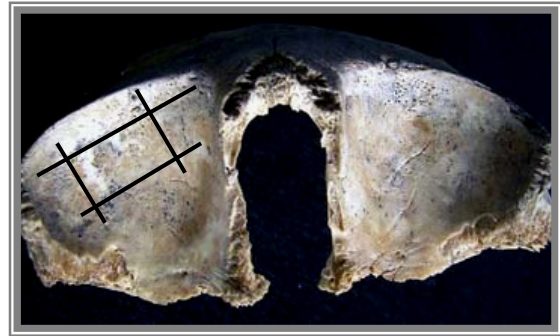
1. ανατομική περιοχή των λύσεων: τα οφρυνικά πέταλα διαχωρίσθηκαν σε 9 περιοχές, τρεις οριζόντιες (άνω, μεσαία, κάτω) που τέμνονται από τρεις κάθετες και διαμερισματοποιούν την επιφάνεια του πετάλου (πρόσθια, μεσαία, οπίσθια), δημιουργώντας έτσι 9 υποπεριοχές (εικ. 13). Επί πλέον, εξετάσθηκαν η έσω οβελιαία κοιλότητα, το μεσόφρυο και η ευρύτερη μετωπική περιοχή.
2. μορφολογία των λύσεων: απλά τρήματα, συνένωση των τρημάτων σε δοκιδωτή μορφολογία, επέκταση προς την έξω τράπεζα, αποτύπωση της αγγειακής δραστηριότητας, συνανάπτυξη πορότητας σε μεσόφρυα και υπερόφρυα περιοχή.
3. βαθμός ενεργότητας: στάδιο 1: δυσδιάκριτη πορότητα, στάδιο 2: διακριτή πορότητα, στάδιο 3: συνένωση πόρων, στάδιο 4: επέκταση μικτών λύσεων.

4.σταθερότυπος κατανομής: στάδιο 1: συμμετρική κατανομή, στάδιο 2: κατανομή σε υποπεριοχές του άνω τμήματος, στάδιο 3: κατανομή στο μεσαίου τμήμα, στάδιο 4: κατανομή στο κάτω τμήμα, στάδιο 4: ασύμμετρη κατανομή άνευ σχήματος.

5.βαθμός επούλωσης: στάδιο 1: νέο οστό σε δοκιδωτή μορφολογία, στάδιο 2: στρώματα νέου οστού σε οργάνωση.



Εικόνα 12. Πορώδης υπερόστωση 4



Εικόνα 13. Cribra orbitalia, 9 περιοχές, στ. 1

Στα επιμήκη οστά εξετάσθηκε το περίοστεο και η αρχιτεκτονική του σπογγώδους ιστού.

Στη μακροσκοπική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε κατά σειρά ο μεγενθυτικός φακός και το στερεοσκόπιο ((Buikstra and Ubelaker, 1994; Ortner, 2003; Schultz, 2001, 2003; Zimmerman and Kelley, 1982). Η εξέταση διενεργήθηκε στο Εργαστήριο της Βιολογικής Ανθρωπολογίας του Τομέα Φυσιολογίας Ζώων και Ανθρώπου του Πανεπιστημίου Αθηνών, στις εγκαταστάσεις του Τμήματος Ιστολογίας-Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Göttingen στη Γερμανία, στο Wiener Laboratory της Αμερικανικής Σχολής στην Αθήνα και στην Εφορεία Παλαιοανθρωπολογίας-Σπηλαιολογίας νοτίου Ελλάδος του Υπουργείου Πολιτισμού.

4.1.1.2.7. Ακτινολογική εξέταση

Εξετάσθηκαν ακτινολογικά 179 κρανιακά θραύσματα με λύσεις στην έξω τράπεζα και έσω τράπεζα, όλα τα ακέραια κρανία και 27 μηνιαία και 32 κνήμες για αλλοιώσεις περιόστεου, ψηκτροειδές φαινόμενο («hair on end») στη διπλή, αλλοιώσεις σπογγώδους τμήματος σε επιμήκη οστά, οστεοπενία, «Harris lines», περιοχές ασβεστοποίησης χόνδρου, περιοχές πάχυνσης, σκλήρυνσης και ημιδιαφάνειας (Burgener, 1991; Keats and Anderson, 2006; Resnick, 1995; Ortner, 2003; Schultz, 2003; Schultz, 2003a). Η ανάλυση διενεργήθηκε στο Τμήμα Ιστολογίας-Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής του

Πανεπιστημίου του Göttingen στη Γερμανία, στο X-ray Unit στο Wiener Laboratory της Αμερικανικής Σχολής στην Αθήνα και στο νοσοκομείο Άγιος Σάββας.

4.1.1.2.8. Σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου

Εξετάσθηκαν 104 κρανιακά δείγματα έξω και έσω τράπεζας με σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (SEM) σε μεγεθύνσεις X200, X500, X1000, X2000. Η ανάλυση διενεργήθηκε στο Τμήμα Ιστολογίας-Εμβρυολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Göttingen στην Γερμανία και στο SEM του Ινστιτούτου Γεωλογικών και Μεταλλευτικών Ερευνών. Περαιτέρω δοκιμαστικές αναλύσεις με SEM για ανίχνευση ανόργανων συστατικών οστού πραγματοποιήθηκαν σε οστικά θραύσματα στον Τομέα Ηλεκτρονικής Μικροσκοπίας του Ινστιτούτου Γεωλογικών και Μεταλλευτικών Ερευνών.

4.1.1.2.9. Ενδοσκοπία

Εξετάσθηκαν ενδοσκοπικά όλα τα κρανία και 104 ενδοκρανιακά θραύσματα σε μεγέθυνση X40. Η ανάλυση διενεργήθηκε στο Τμήμα Ιστολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Göttingen στη Γερμανία.

4.1.1.2.10. Φασματοσκοπική ανάλυση Raman

Δοκιμαστική εξέταση σε 17 κρανιακά δείγματα, υγρή και με σοβαρού βαθμού λύσεις, διενεργήθηκε στο Τμήμα Φυσικοχημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

4.1.1.2.11. Μικροσκοπική ανάλυση

Οι ίδιες μεταβλητές για τη διάγνωση λύσεων στον οστίτη ιστό εφαρμόστηκαν για την πορώδη υπερόστωση στο κρανίο και το οφρυνικό πέταλο. Ειδικότερα για τα cribra orbitalia εξετάσθηκαν και η υπερόφρνα και η έσω οβελιαία περιοχή.

4.1.1.2.11.1. Πορώδης υπερόστωση κρανίου και οφρυνικού πετάλου cribra orbitalia

Έξω τράπεζα: μορφολογία και κατεύθυνση πεταλοειδών δομών, εκτίμηση οστεολυτικής δραστηριότητας με παρουσία βοθρίων Howship, αποτύπωση υπεραγγείωσης ή/και με παρουσία αιμοφόρων αγγείων και καναλιών, πάχυνση ή λέπτυνση, είδος οστού που προσφύεται στην τράπεζα ή αποτελεί διακριτή ζώνη, εξάλειψη τράπεζας, επούλωση τράπεζας με/άνευ δημιουργίας νέου πρωτογενούς οστού, οργάνωση επιπέδων νέου οστού, ζώνες υπερπλασίας, διαγενετικές λύσεις.

Διπλόη: υπερτροφία, επέκταση προς την έξω τράπεζα, αλλοιώσεις στην αρχιτεκτονική των δοκίδων, αλλαγή σε προσανατολισμό και διάταξη δοκίδων, οργάνωση δοκίδων διπλόης,

λέπτυνση ή πάχυνση δοκίδων, αλλοιώσεις σε ζώνη επαφής διπλής με έσω τράπεζα, εντοπισμός σκληρωτικών και δυστροφικών περιοχών, διαγενετικές αλλοιώσεις.

Έσω τράπεζα: μορφολογία και προσανατολισμός πεταλοειδών δομών, αλλοιώσεις στον προσανατολισμό, υπεραγγείωση ή/και νεοαγγείωση, περιοχή εντυπωμάτων από πίεση, (pressure atrophy), μορφολογία και οργάνωση νέου οστού σε ένα ή πολλαπλά επίπεδα, νησίδες οστεοβλαστικής δραστηριότητας, δοκιδοποίηση των πεταλοειδών ελασμάτων, πάχυνση της τράπεζας, ζώνες επαφής με διπλή, ζώνες υπερπλασίας, διαγενετικές λύσεις.

4.1.1.2.11.2. Τεχνικό πρωτόκολλο

Το αρχαιολογικό οστό στερείται συνήθως αντοχής και ελαστικότητας καθότι έχει αποδομήσει τα συστατικά της οργανικής του μήτρας. Θεωρητικά εάν το οστό απασβεστωθεί ή/και αφαλατωθεί είναι ευκολότερο να τμηθεί. Αλλά εάν το φτωχής διατήρησης οστό αφαλατωθεί, θα καταστραφούν στοιχεία για μικροσκοπική ανάλυση. Η παραγωγή μη αφαλατωμένων λεπτών τομών με διαδικασία τριψίματος για διαθλαστική ανάλυση θεωρείται η πλέον κατάλληλη μέθοδος για αρχαιολογικό οστό με χρήση πρωτοκόλλου προσαρμοσμένου εκάστοτε στην ποιότητα διατήρησης του δείγματος υπό ανάλυση. Μέσα από αυτή τη διαδικασία ο στόχος είναι το οστό να αποβεί ημιδιαφανές για εξέταση σε μικροσκόπιο διερχόμενου φωτός απλού και πολωτικού. Το ζητούμενο πάχος της τομής εξαρτάται από την μέθοδο ανάλυσης, 100μ για μικροραδιογραφική εξέταση, 15μ για τομές με χρωστική για εξέταση κυττάρων, δεσμών κολλαγόνου και δομών μαλακών ιστών και 50μ και 70μ για αδρές λεπτές τομές με τριβή μη αφαλατωμένες άνευ χρωστικής, όπως στην παρούσα μελέτη.

Παρασκευάσθηκαν 115 μη αφαλατωμένες με τριβή λειασμένες λεπτές τομές. Παρήχθησαν δύο τομές από κάθε δείγμα, πάχους 50μ και 70μ, από τομείς της ίδιας νοσούσης και ευρύτερης υγιούς περιοχής, με σκοπό την ανίχνευση της εξέλιξης των λύσεων και την κατανομή τους στον ιστό. Αυτό κατέστη ιδιαίτερα αναγκαίο στο παρόν υλικό με φτωχή διατήρηση, ποσοτικά και ποιοτικά. Από την περιοχή που εμφάνιζε τις λύσεις αποσπάσθηκε με πριόνι ή οδοντιατρικό τροχό τμήμα οστού περίπου 2-3 εκ.

Το πρωτόκολλο παραγωγής λεπτών τομών εφάρμοσε εγκαθιδρυμένη τεχνική (Frost, 1958; Von Hagens, 1979) που αναβάθμισε ο Schultz και Brandt (Schultz, 1988a, 1988b; Hettwer-Steeger, 2005, προσωπική επικοινωνία). Για την εμβάπτιση χρησιμοποιήθηκε η εποξική ρητίνη Biodur[®]. Η συγκεκριμένη ρητίνη θεωρείται ύστερα από σειρά πειραματισμών η πλέον αποτελεσματική για την παραγωγή αναγνώσιμων

καθαρών λεπτών τομών αρχαίου οστού με σοβαρή διαγένεση. Έχει αποδειχθεί κατάλληλη για οργανικά υλικά που ακόμη διατηρούν υγρασία και μετά το στάδιο αφυδάτωσης. Χρησιμοποιώντας τη ρητίνη αυτή απαιτούνται 3-6 εβδομάδες στη διαδικασία της εμφάπτισης. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την παρασκευή μίας λεπτής τομής κυμαίνεται στις 6-8 εβδομάδες αλλά με εντυπωσιακά αποτελέσματα.

Για λόγους ελέγχου, δοκιμάστηκε εναλλακτικό πρωτόκολλο με χρήση άλλης εποξικής ρητίνης, της Araldite σε 9 τομές και χρήση μικροτόμου. Ενώ παρήχθησαν αναγνώσιμες τομές, εν τούτοις διαγνώσθηκαν κάποιες με *μικροτέχνεργα* (microartifacts) και θολές περιοχές. Σε 7 τομές εφαρμόστηκε δεύτερο τεχνικό πρωτόκολλο, με χρήση μεθακρυλικό μεθύλιο και αποκλειστικά διαδικασία κοπής και τριψίματος με το χέρι, (Stout 2004, προσωπική επικοινωνία) το οποίο έδωσε επίσης καθαρές τομές αλλά λιγότερο διαυγείς από αυτές με χρήση ρητίνης Biodur^A. Ως τελευταίο στάδιο, τα δείγματα εξετάσθηκαν και σε απλό και σε πολωτικό μικροσκόπιο. Στο πολωτικό μικροσκόπιο προστίθεται ως αντισταθμιστής βοηθητικό στέλεχος κόκκινου χρώματος 1^{ου} βαθμού από χαλαζία (red 1st order quartz compensator). Η χρήση του συγκεκριμένου αντισταθμιστή ενδείκνυται σε μικροσκοπική ανάλυση αρχαίου οστού με προβλήματα διαγένεσης για λεπτομερή ταυτοποίηση τρισδιάστατων και παθολογικών δομών των ζωνών κολλαγόνου.

Για τις εικόνες της μικροσκοπικής ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Image Analysis της Nikon του Τμήματος Ανατομίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Göttingen και του Wiener Laboratory της Αμερικανικής Σχολής.

Στάδια παρασκευής λεπτής τομής

- 1.το δείγμα τοποθετείται σε διαλύματα αλκοόλης με ανερχόμενη κλίμακα σε περιεκτικότητα, π.χ. 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, συνήθως με παραμονή μίας ημέρας σε κάθε διάλυμα, για αφυγροποίηση του οστού.
- 2.το δείγμα τοποθετείται σε χλωριούχο μεθύλιο ως ενδιάμεσο διάλυμα για ανταλλαγή των ουσιών για περίπου μία με δύο ημέρες, έτοιμο για εμφάπτιση.
- 3.το δείγμα εμφαπτίζεται στη ρητίνη ενώ η διαδικασία της εμφάπτισης εξελίσσεται σε σχετικά διαμορφωμένο κενό αέρος. Η παραμονή των δειγμάτων στη ρητίνη διαρκεί περίπου 3-6 εβδομάδες.
- 4.το εμφαπτισμένο δείγμα υπόκειται σε συνεχή τριβή με ειδικό δέρμα για λείανση και επιπέδωση των επιφανειών έως το πάχος των 50μ και 70μ. Στο εναλλακτικό πρωτόκολλο δοκιμάζεται η κοπή με διαμαντοτροχό εμφαπτιζόμενο σε λουτρό ύδατος ώστε να

διαβράχονται τα δείγματα κατά τη διάρκεια της κοπής. Στην διάρκεια της τριβής ελέγχεται σε απλό μικροσκόπιο.

5.το εμβαπτισμένο δείγμα τοποθετείται στην αντικειμενοφόρο πλάκα και κόβεται με τον ειδικό τροχό. Ακολουθεί ή η διαδικασία ακονίσματος και τριψίματος για πλήρη λείανση έως το πάχος των 50-70μ και χειροκίνητα και με τον κυκλικό δίσκο.

6.το δείγμα, αφού στερεοποιηθεί, χρησιμοποιώντας την ίδια ρητίνη ως στερεωτικό, καλύπτεται με πλάκα και κωδικοποιείται.

7.το δείγμα εξετάζεται σε απλό και σε πολωτικό μικροσκόπιο με τον συγκεκριμένο αντισταθμιστή.

8. ορισμένες τομές, μη διακριτές λόγω διαγένεσης, σαρώθηκαν σε 2400dpi ανάλυση.

Οι λεπτές τομές παρασκευάστηκαν στο Τμήμα Ιστολογίας του Πανεπιστημίου του Göttingen, στο Fitch Laboratory στην Αγγλική Αρχαιολογική Σχολή στην Αθήνα, στο Wiener Laboratory της Αμερικανικής Σχολής στην Αθήνα και στο Ίδρυμα Γεωλογικών και Μεταλλευτικών Ερευνών (IGME) στην Αθήνα.

Σε 30 τυχαία επιλεγμένα δείγματα, η μακροσκοπική, η ακτινολογική, η ενδοσκόπηση και η ανάλυση με SEM καθώς και η μικροσκοπική μελέτη εξετάστηκαν από τρεις μελετητές. Το στατιστικό σφάλμα, κυρίως ως προς τον βαθμό σοβαρότητας των λύσεων, μεταξύ μελετητών (inter-observer error) κυμάνθηκε περίπου στο 85%. Το σφάλμα στην διάγνωση των ιστολογικών ευρημάτων μεταξύ μελετητών (inter-observer error) κυμάνθηκε στο 97,6%. Η απόκλιση σε διπλό επανέλεγχο από τον ίδιο ερευνητή (intra-observer error) εκτιμήθηκε στο 98%.

Η στατιστική επεξεργασία, λαμβάνοντας υπόψη τον χαρακτήρα του δείγματος, χρησιμοποίησε ανεπεξέργαστα δεδομένα και χρήση ποιοτικών κατηγορικών μεταβλητών με το πρόγραμμα SPSS με σκοπό την συσχέτιση επικράτησης λύσεων και χρονολογικής περιόδου, ηλικιακών ομάδων και μορφολογίας φυσικού περιβάλλοντος.

Συγκριτικές συλλογές-μάρτυρες

Τα διαγνωστικά χαρακτηριστικά της ιστοπαθολογίας βασίζονται σε ιστολογικές αναλύσεις και βάση δεδομένων σε αρχαιολογικό και σύγχρονο οστό από προϊστορικές και μεσαιωνικές συλλογές σε περιοχές της βόρειας, κεντρικής και ανατολικής Ευρώπης (Σουηδία, Γερμανία, Αυστρία, Ελβετία, Τσεχία, Ουκρανία), της Ανατολίας (Τουρκία, Ιορδανία), της Αμερικής (νοτιοδυτικές πολιτείες Παλαιο-Ινδιάνων, Μεξικό) και της Ασίας (Μογγολία) και από τη βάση δεδομένων του Global Human Health Project, Smithsonian Institution (Ortner et al., 2009). Προς το παρόν στον Ελλαδικό χώρο δεν υπάρχει αρχείο

παθολογίας οστίτη ιστού σε αρχαίο οστό. Ως συγκριτικές συλλογές σύγχρονης ιατρικής έρευνας χρησιμοποιήθηκαν η μοντέρνα συλλογή του Εργαστηρίου Βιολογικής Ανθρωπολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών και η μοντέρνα συλλογή στο τμήμα Παθολογοανατομίας του Πανεπιστημίου του Göttingen στη Γερμανία.

4.2. Πλαίσιο μεθοδολογικών και ερμηνευτικών περιορισμών της παρούσας εργασίας

Εκτός από τους προαναφερθέντες περιορισμούς που ενέχονται στην μελέτη της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia*, εγείρονται ερωτήματα ως προς την επαναληψιμότητα των παραμέτρων στην εγκαθιδρυμένη μεθοδολογία της έρευνας.

Η κατηγοροποίηση των μεταβλητών για την πορώδη υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* αποτελεί σημαντικό πρόβλημα καθόσον το εύρος της ποικιλομορφίας στο βαθμό σταδίου των νόσων και ο ορισμός της δομής της πορότητας ανά ανατομική περιοχή δεν έχει εγκαθιδρυθεί μεταξύ ερευνητών (Jacobi, 2002). Εάν η πληροφορία σχετικά με το πώς ορίζεται το άτομο στο αρχαιολογικό δείγμα δεν παρέχεται, η ερμηνεύσιμη σύγκριση επικράτησης των σταθερότυπων των λύσεων σε άτομα θα είναι πολύ κατώτερη από την ιδανικά αναμενόμενη. Κατά συνέπεια, η εκτίμηση της επικράτησης και του ρυθμού εξέλιξης της νόσου σε δείγματα και από ομόλογους πληθυσμούς υποτιμά ή υπερτιμά την πραγματική συχνότητα των νοσημάτων. Τα κριτήρια επιλογής για την ενσωμάτωση των προεφήβων και παιδιών στο δείγμα των «ατόμων», δεν είναι τόσο ισχυρά όπως των ενηλίκων, καθότι αυτές οι κατηγορίες θεωρητικά εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα στην εμφάνιση των ασθενειών, εγείροντας περαιτέρω προβλήματα στον ορισμό του «ατόμου».

Εν τούτοις, η μέθοδος σε επίπεδο λύσης ανά άτομο είναι πολύ γενική για να εκτιμηθεί με ακρίβεια το εύρος της ποικιλότητας των αλλοιώσεων μεταξύ των οστών στα άτομα. Ανάλογα, η μέθοδος αξιολόγησης ανά ανατομικό σκελετικό δείγμα δεν είναι αρκετά ευαίσθητη για να αξιολογήσει τις κατηγορίες των λύσεων σε σχέση με τις ανατομικές θέσεις που έχουν προσβληθεί. Η γενικότερη ανάλυση δίνει κάποιες βασικές πληροφορίες για την εξέλιξη της νόσου σε άτομα, αλλά, όπως προαναφέρθηκε, αυτή η παρατήρηση είναι πολύ γενική γιατί, εάν υπάρχει περισσότερη από μία αλλοίωση σε κάθε ανατομικό στοιχείο, η ποικιλομορφία στην έκφραση και μορφότυπο της νόσου δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί ανά άτομο. Ομοίως, η προσπάθεια να κατηγοριοποιηθούν οι βαθμοί σοβαρότητας της νόσου σε στάδια και η ποσοτικοποίηση διαφορετικών λύσεων στο ολικό δείγμα διαφαίνεται ότι είναι πολύ δύσκολη, καθόσον η παθογένεση των νοσημάτων εμφανίζει μεγάλη ποικιλία και ιδιοπάθεια ανά άτομο, ενώ πολλά άτομα εμφανίζουν περισσότερα από ένα παθολογικό χαρακτηριστικό στο ίδιο ανατομικό στέλεχος.

Λόγω των εγγενών αυτών προβλημάτων, εκτός από την μακροσκοπική μελέτη και ακτινολογική ανάλυση, δοκιμάσθηκε ενδοσκοπική, σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και μικροσκοπική εξέταση στα δείγματα που αναπτύσσουν πορώδη υπερόστωση, *crista orbitalia* και ενδοκρανιακές λύσεις. Επιπρόσθετα, εξετάσθηκαν ενδοσκοπικά, με ΣΕΜ και ιστολογικά επιλεγμένα δείγματα επιμήκων οστών, ωλένης, μηρού και κνήμης.

Περίληψη

Από 14 προϊστορικές θέσεις (δύο με διαφορετικούς χρονολογικούς ορίζοντες) του Ελλαδικού χώρου που ανήκουν σε ποικίλα φυσικά περιβάλλοντα και χρονολογούνται στην Μεσολιθική, Νεολιθική περίοδο και στην εποχή του Χαλκού, μελετήθηκαν 230 άτομα για ανίχνευση πορώδους υπερόστωσης και *crista orbitalia* καθώς και ενδοκρανιακών λύσεων με πιθανά συνοδά στοιχεία σε επιμήκη οστά. Όπως προαναφέρθηκε, λόγω των περιορισμών που θέτει η φύση του υλικού, η δημογραφική ανάλυση περιορίσθηκε σε ευρέα ηλικιακά διαστήματα, ενώ σε όλες τις θέσεις αναγνωρίσθηκαν ελάχιστα άτομα μέσης ηλικίας με πλειονότητα ενηλίκων έως 30 ετών. Για την εκτίμηση της ηλικίας νηπίων, παιδιών, εφήβων και ενηλίκων καθώς και του φύλου, εφαρμόσθηκαν διαφορετικά πρωτόκολλα για τις ανάλογες ανατομικές περιοχές με σκοπό τον αλληλοέλεγχο και μείωση των εγγενών αποκλίσεων. Τα δείγματα εξετάσθηκαν μακροσκοπικά με μεγεθυντικό φακό, πραγματοποιήθηκαν ακτινογραφίες σε επιλεγμένα δείγματα, ενδοκρανιακά τμήματα εξετάσθηκαν ενδοσκοπικά, δοκιμάσθηκε περαιτέρω εξέταση με σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και ως τελικό στάδιο παρασκευάσθηκαν λεπτές τομές για ιστολογική ανάλυση. Για την δημιουργία βάσης δεδομένων, μελετήθηκαν λύσεις σε άτομο και ανατομικό στέλεχος και επιλέγησαν συγκεκριμένες μεταβλητές από τις μακροσκοπικές και ειδικές αναλύσεις όπως, μορφολογία, κατανομή και βαθμός σοβαρότητας πορότητας, σκληρωτικές περιοχές, αρχιτεκτονική διπλότητας, εντυπώματα από πίεση αγγείων, αιμοφόρα κανάλια, πρωτογενές και πεταλιώδες οστό, ζώνες επαφής έξω, έσω τράπεζας και διπλότητας, μορφολογία δοκίδων, παρουσία φυμάτων, νησίδες ανάπλασης, διαγενετικές λύσεις και άλλα μορφολογικά χαρακτηριστικά. Για την παραγωγή των λεπτών τομών δοκιμάσθηκαν διαφορετικά πρωτόκολλα αλλά εφαρμόσθηκε το πλέον κατάλληλο για αρχαίο οστό με προχωρημένη διάβρωση. Οι τομές εξετάσθηκαν σε απλό και πολωτικό μικροσκόπιο με χρήση συγκεκριμένου αντισταθμιστή για τη σαφέστερη ανίχνευση κατεστραμμένων από διαγένεση υπολειμμάτων λύσεων. Ως συγκριτικές συλλογές, χρησιμοποιήθηκε υλικό από σύγχρονο υλικό και υλικό από προϊστορικές θέσεις

του Ελλαδικού χώρου, της Ευρώπης, Ασίας, Εγγύς Ανατολής και Αμερικής. Η στατιστική ανάλυση εφαρμόσθηκε σε ανεπεξέργαστα και επεξεργασμένα δεδομένα (SPSS).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Αποτελέσματα και δεδομένα των νέων αναλυτικών μεθόδων στη διάγνωση των συνδρόμων

5.1. Αποτελέσματα

5.1.1. Μακροσκοπική εξέταση

Μεσολιθική N=16, Νεολιθική N=115, Εποχή Χαλκού N=99, Σύνολο (ΕΑΑ)=230

5.1.1.1. Ηλικία

Σε σύνολο N=230 ατόμων ο αριθμός ανά ηλικιακό διάστημα έχει ως εξής:

0-6=14, 6-12=47, 12-18=84, >18=85

Ανά χρονική περίοδο ο αριθμός ατόμων ανά ηλικία διαμορφώνεται ως εξής:

Μεσολιθική: 0-6=0, 6-12=3, 12-18=2, >18=5

Νεολιθική: 0-6=7, 6-12=18, 12-18=33, >18=56

Εποχή Χαλκού: 0-6=7, 6-12=26, 12-18=46, >18=21

Σε 6 δείγματα, 4 Νεολιθικής περιόδου και 2 εποχής Χαλκού, δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί η ηλικία λόγω απουσίας διαγνωστικών ανατομικών στοιχείων. Η κατανομή των ατόμων ανά ηλικιακή ομάδα και θέση αναφέρεται στον πίνακα 2.

5.1.1.2. Φύλο

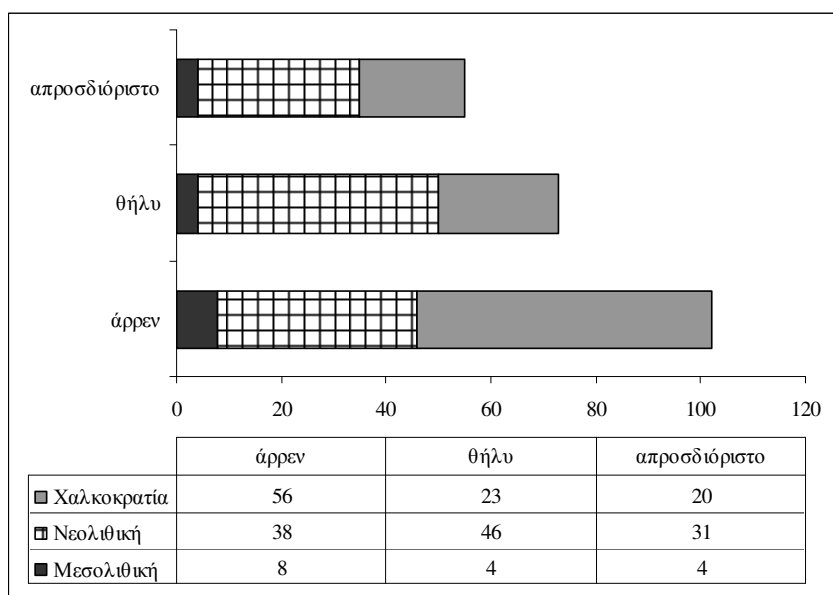
Δεν διαπιστώθηκε ομοιογένεια στην κατανομή του φύλου ούτε πρότυπο σχέσης επικράτησης του φύλου με θέση, περιβάλλον ή χρονολογική περίοδο (πίνακας 3, 4). Σε κάποιες θέσεις επικρατούν τα αρρενα (Θεόπετρα νεολιθική 60:40, Καστριά νεολιθική 90:10, Θαρρούνια 68:32), σε άλλες τα θήλεα (Α Κουβελείκη 72:28, Β Κουβελείκη 70:30, Σαρακηνός 65:35) και σε ορισμένες θέσεις σχετική ισορροπία (Θεόπετρα Μεσολιθική 50:50, Περαιχώρα 50:50, Ριζούπολη 50:50, Καστριά Χαλκοκρατία 51:49), λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς εκτίμησης που θέτει το ανεπαρκές δείγμα και ειδικά σε θέσεις με μεγάλο αριθμό εφήβων όπου δύσκολα εκτιμάται ο φυλετικός διμορφισμός.

Πίνακας 2. Κοόρτη ηλικιακών διαστημάτων ανά θέση

ΘΕΣΗ	Ν ΑΤΟΜΩΝ ΑΝΑ ΗΛΙΚΙΑ/Ν ΣΥΝΟΛΟ ΑΤΟΜΩΝ			
	0-6	6-12	12-18	>18-30
Θεόπετρα Μ	0/6	0/6	3/6	3/6
Κύθνος Μ	0/10	3/10	2/10	5/10
Θεόπετρα Ν	1/34	3/34	14/34	16/34
Α Κουβελέικη Ν	1/11	3/11	4/11	3/11
Β Κουβελέικη Ν	0/4	1/4	1/4	2/4
Θαρρουνία Ν	4/38	6/38	9/38	18/38
Καστριά Ν	1/19	2/19	4/19	12/19
Σχοινί Ν	0/3	0/3	1/3	2/3
Ριζούπολη Ν	0/3	1/3	0/3	2/3
Σαρακηνός Ν	0/3	2/3	0/3	1/3
Καστριά Χ	1/17	2/17	6/17	9/17
Ορφέας Χ	0/4	1/4	2/4	1/4
Καλογερόβρυση Χ	0/8	1/8	3/8	4/8
Περαχώρα Χ	6/64	20/64	32/64	6/64
Σκύρος Χ	0/2	1/2	0/2	1/2
Άγιος Χαράλαμπος Χ	0/4	1/4	3/4	0/4

Πίνακας 3. Κατανομή φύλου ανά χρονολογία

ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ	ΑΡΡΕΝ ΠΙΘΑΝΑ ΑΡΡΕΝ	ΘΗΛΥ ΠΙΘΑΝΑ ΘΗΛΥ	-
Μεσολιθική	8	4	4
Νεολιθική	38	46	31
Εποχή Χαλκού	56	23	20

Πίνακας 4. Κατανομή φύλου ανά χρονολογία

5.1.1.3. Πορώδης υπερόστωση

Τα ποσοστά οστεολύσεων πορώδους υπερόστωσης ανά ηλικία, ανά θέση και χρονολογική περίοδο έχουν ως εξής (πίνακας 5).

Πίνακας 5. Οστεολύσεις πορώδους υπερόστωσης ανά ηλικία και θέση

ΘΕΣΗ	Ν ΗΛΙΚΙΑ/ Ν ΠΟΡΩΔΗΣ ΥΠΕΡΟΣΤΩΣΗ/%			
	0-6	6-12	12-18	18-30
Θεόπετρα Μ	0/0/0	0/0/0	3/1/30	3/1/30
Κύθνος Μ	0/0/0	3/2/66,67	2/2/100.0	5/3/60.0
Θεόπετρα Ν	1/0/0	3/1/30	14/2/14,30	16/3/18,75
Α Κουβελέικη Ν	1/1/100.0	3/0/0	4/3/75.0	3/1/30
Β Κουβελέικη Ν	0/0/0	1/1/100.0	1/1/100.0	2/0/0
Θαρρουνία Ν	4/0/0	6/1/16,70	9/4/44,45	18/4/22,20
Καστριά Ν	1/1/100.0	2/1/50.0	4/2/50.0	12/7/58,30
Σχοινί Ν	0/0/0	0/0/0	1/1/100.0	2/1/50.0
Ριζούπολη Ν	0/0/0	1/1/100.0	0/0/0	2/1/50.0

Σαρακηνός Ν	0/0/0	2/2/100.0	0/0/0	1/1/100.0
Καστριά Χ	1/1/100.0	2/1/50.0	6/5/83,3	9/6/66,67
Ορφέας Χ	0/0/0	1/1/100.0	2/2/100.0	1/0/0
Καλογερόβρυση Χ	0/0/0	1/1/100.0	3/1/30	4/1/25.0
Περαχώρα Χ	6/2/30	20/7/35.0	32/18/56,25	6/3/50.0
Σκύρος Χ	0/0/0	1/1/100.0	0/0/0	1/1/100
Άγιος Χαράλαμπος Χ	0/0/0	1/1/100.0	3/3/100.0	0/0/0

Μεσολιθική

Θεόπετρα, έφηβοι και νεαροί ενήλικες το ίδιο ποσοστό, 30% (1/3). Κύθνος προέφηβοι 66,67% (2/3), 100% (2/2), έφηβοι 60% (3/5), >18 60% (3/5).

Νεολιθική

Θεόπετρα προέφηβοι 30% (1/3), έφηβοι 14,30% (2/14), >18 18,75% (3/16). Α Κουβελέικη, παιδιά 100% (1/1), έφηβοι 75% (3/4), >18 30% (1/3). Β Κουβελέικη, προέφηβοι 100% (1/1), έφηβοι 100% (1/1). Θαρρούνια, προέφηβοι 16,70% (1/6), έφηβοι 44,45% (4/9), >18 22,20% (4/18). Καστριά, παιδιά 100% (1/1), προέφηβοι 50% (1/2), έφηβοι 50% (2/4), >18 58,30% (7/12). Σχοινί, έφηβοι 100% (1/1), προέφηβοι 50% (1/2). Ριζούπολη, προέφηβοι 100% (1/1), >18 50% (1/2). Σαρακηνός, προέφηβοι 100% (2/2), >18 100% (1/1).

Εποχή Χαλκού

Καστριά, παιδιά 100 % (1/1), προέφηβοι 50% (1/2), έφηβοι 83,30 % (5/6), ενήλικες 66,60 (6/9). Ορφέας, προέφηβοι 100% (1/1), έφηβοι 100% (2/2). Καλογερόβρυση, προέφηβοι 100% (1/1), έφηβοι 30% (1/3), ενήλικες 25% (1/4). Περαχώρα, παιδιά 30% (2/6), προέφηβοι 35% (7/20), έφηβοι 56,25% (18/32), ενήλικες 50% (3/6). Σκύρος, προέφηβοι 100% (1/1), ενήλικες 100% (1/1). Άγιος Χαράλαμπος, προέφηβοι 100% (1/1), έφηβοι 100% (3/3).

5.1.1.4. Cribra orbitalia

Τα ποσοστά οστεολύσεων των cribra orbitalia ανά ηλικία, ανά θέση και και χρονολογική περίοδο αναφέρονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Οστεολύσεις cribra orbitalia ανά ηλικία και θέση

ΘΕΣΗ	N ΗΛΙΚΙΑ/N CRIBRA ORBITALIA /%			
	0-6	6-12	12-18	18-30
Θεόπετρα M	0/0/0	0/0/0	3/0/0	3/0/0
Κύθνος M	0/0/0	3/2/66,67	2/0/0	5/0/0
Θεόπετρα N	1/0/0	3/0/0	14/3/21,4	16/1/6,25
A Κουβελείκη N	1/0/0	3/0/0	4/2/50	3/1/33,30
B Κουβελείκη N	0/0/0	1/1/100.0	1/1/100.0	2/1/50
Θαρρούνια N	4/1/25	6/2/50	9/3/33,30	18/3/16,70
Καστριά N	1/0/0	2/0/0	4/2/50	12/3/25
Σχοινί N	0/0/0	0/0/0	1/0/0	2/0/0
Ριζούπολη N	0/0/0	1/1/100	0/0/0	2/0/0
Σαρακηνός N	0/0/0	2/0/0	0/0/0	1/1/100.0
Καστριά X	1/0/0	2/0/0	6/2/33,30	9/3/33,30
Ορφέας X	0/0/0	1/1/100.0	2/0/0	1/0/0
Καλογερόβρυση X	0/0/0	1/0/0	3/0/0	4/0/0
Περαχώρα X	6/2/30	20/9/45	32/14/43,7	6/0/0
Σκύρος X	0/0/0	1/0/0	0/0/0	1/0/0
Άγιος Χαράλαμπος X	0/0/0	1/1/100.0	3/0/0	0/0/0

Μεσολιθική

Θεόπετρα, 0 οστεολύσεις. Κύθνος, προέφηβοι 66,67% (2/3)

Νεολιθική

Θεόπετρα, έφηβοι 21,42% (3/14), νεαροί ενήλικες 6,25% (1/16). Α Κουβελέικη, έφηβοι 50% (2/4), νεαροί ενήλικες 33,33% (1/3). Β Κουβελέικη, προέφηβοι 100% (1/1), έφηβοι 100 % (1/1), νεαροί ενήλικες 50% (1/2). Θαρρουνία, νήπια 25% (1/4), προέφηβοι 33,33% (2/6), έφηβοι 33,33% (3/9). Καστριά, έφηβοι 50% (2/4), νεαροί ενήλικες 25% (3/12). Σχοινί, 0. Ριζούπολη, προέφηβοι 100% (1/1). Σαρακηνός, νεαροί ενήλικες 100% (1/1).

Εποχή Χαλκού

Καστριά, έφηβοι 33,30% (2/6), νεαροί ενήλικες 33,30% (3/9). Ορφέας, προέφηβοι 100% (1/1). Καλογερόβρυση, 0 λύσεις. Περachώρα, παιδιά 30% (2/6), προέφηβοι 45% (9/20), έφηβοι 43,75% (14/32) . Σκύρος, 0 λύσεις. Άγιος Χαράλαμπος, προέφηβοι 100% (1/1).

5.1.1.5. Ενδοκρανιακές λύσεις

Τα ποσοστά ενδοκρανιακών λύσεων ανά ηλικία/θέση/χρονολογική περίοδο αναφέρονται στον πίνακα 7.

Πίνακας 7. Οστεολύσεις ενδοκράνιου ανά ηλικία και θέση

ΘΕΣΗ	N ΗΛΙΚΙΑ/ N ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟ/%			
	0-6	6-12	12-18	18-30
Θεόπετρα Μ	0/0/0	0/0/0	3/0/0	3/0/0
Κύθνος Μ	0/0/0	3/2/66,67	2/0/0	5/0/0
Θεόπετρα Ν	1/0/0	3/0/0	14/0/0	16/2/12,5
Α Κουβελέικη Ν	1/0/0	3/0/0	4/2/50.0	3/0/0
Β Κουβελέικη Ν	0/0/0	1/0/0	1/1/100	2/0/0
Θαρρουνία Ν	4/1/25.0	6/3/50.0	9/6/66,70	18/6/30
Καστριά Ν	1/0/0	2/0/0	4/1/25.0	12/0/0
Σχοινί Ν	0/0/0	0/0/0	1/0/0	2/0/0
Ριζούπολη Ν	0/0/0	1/0/0	0/0/0	2/0/0
Σαρακηνός Ν	0/0/0	2/0/0	0/0/0	1/1/100.0
Καστριά Χ	1/0/0	2/0/0	6/1/16,70	9/1/11,10
Ορφέας Χ	0/0/0	1/1/100.0	2/2/100.0	1/0/0
Καλογερόβρυση Χ	0/0/0	1/0/0	3/1/33,30	4/1/25.0

Περαχώρα X	6/2/30	20/12/60	32/21/65,6	6/1/16,70
Σκύρος X	0/0/0	1/1/100.0	0/0/0	1/0/0
Άγιος Χαράλαμπος X	0/0/0	1/1/100.0	3/3/100.0	0/0/0

Μεσολιθική

Θεόπετρα, 0 λύσεις. Κύθνος, προέφηβοι 66,67% (2/3)

Νεολιθική

Θεόπετρα, νεαροί ενήλικες 12,50% (2/16). Α Κουβελέικη, έφηβοι 50% (2/4). Β Κουβελέικη, έφηβοι 100% (1/1). Θαρρούνια, παιδιά 25% (1/4), προέφηβοι 50% (3/6), έφηβοι 66,70% (6/9), ενήλικες 30% (6/18). Καστριά, έφηβοι 25% (1/4). Σχοινί, 0 λύσεις. Ριζούπολη, 0 λύσεις. Σαρακηνός, νεαροί ενήλικες 100% (1/1).

Εποχή Χαλκού

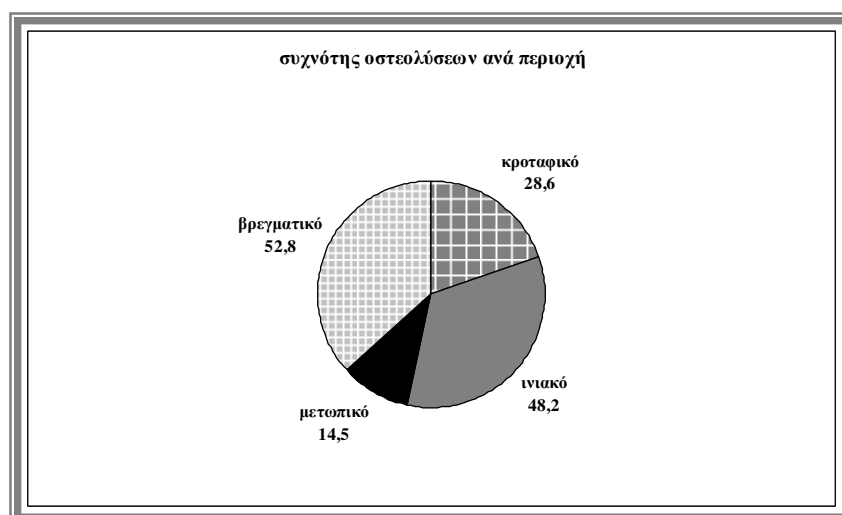
Καστριά, έφηβοι 16,70% (1/6), νεαροί ενήλικες 11,10% (1/9). Ορφέας, προέφηβοι 100% (1/1), έφηβοι 100% (2/2). Καλογερόβρυση, έφηβοι 30% (1/3), νεαροί ενήλικες 25% (1/4). Περαχώρα, παιδιά 30% (2/6), προέφηβοι 60% (12/20), έφηβοι 65,6% (21/32), νεαροί ενήλικες 16,70% (1/6). Σκύρος, προέφηβοι 100% (1/1). Άγιος Χαράλαμπος, προέφηβοι 100% (1/1), έφηβοι 100% (3/3)

Πορώδης υπερόστωση

Η κατανομή των οστεολύσων της πορώδους υπερόστωσης εντοπίστηκε σε μεγαλύτερη συχνότητα στο βρεγματικό και ινιακό σε ποσοστό 52,8% και 48,2% αντίστοιχα, ενώ στο κροταφικό αναπτύσσεται σε ποσοστό 28,6% και στο μετωπικό σε 14,5% (πίνακας 8).

Δεν ανιχνεύθηκε μορφότυπος του μεγέθους και της διασποράς της πορότητας. Συνήθως αναπτύσσονται σε ήπιες ή/και μικτές μορφές διαφόρων μεγεθών και πυκνότητας (εικ.14, 15) στη συνάθροιση των πόρων (87,6%) αλλά η ποσοτικοποίηση τους για κάποιο ερμηνεύσιμο σχήμα πιθανά να επιτευχθεί με εφαρμογή CT ή άλλες φασματοσκοπικές μεθόδους. Σε προχωρημένο στάδιο η πορότητα εμφανίζεται με συμμετρικούς πόρους (εικ. 16) ή με τη μορφή των συμφυσόμενων τρημάτων (coalescences) και αλλοίωση της έξω τράπεζας (εικ. 17). Το πρότυπο της ακτινωτής μορφολογίας (radiating pattern) δεν εντοπίστηκε στα δείγματα. Σε ορισμένα δείγματα εκτιμήθηκε και μακροσκοπικά πορότητα λόγω διαγένεσης (28,3%).

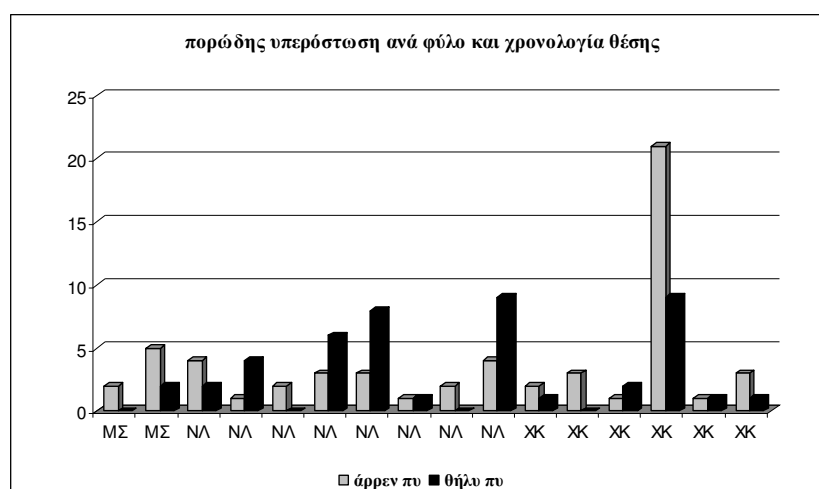
Πίνακας 8. Κατανομή λύσεων ανά ανατομική περιοχή κρανίου



Η επικράτηση πορώδους υπερόστωσης ανά ηλικιακό διάστημα, φύλο, θέση και χρονολογία απεικονίζεται στους πίνακες 9, 12-17.

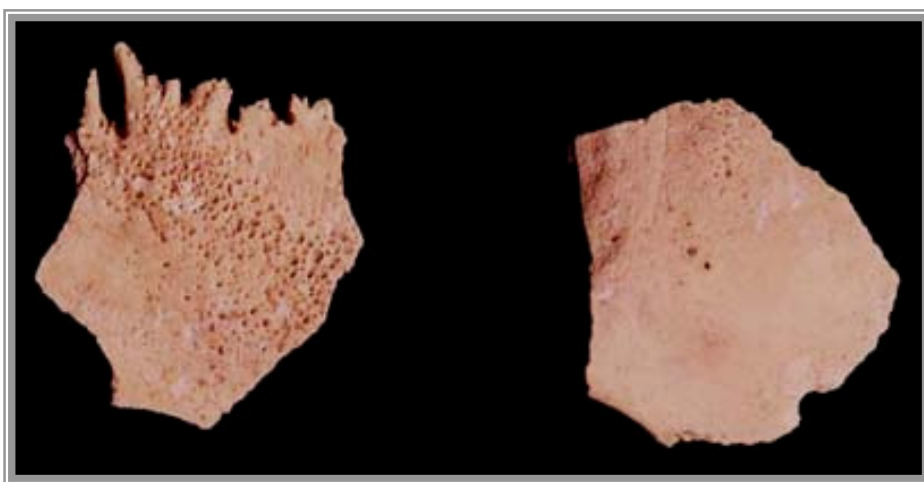
Τα στάδια σοβαρότητας των οστεολύσεων χαρακτηρίζονται ως ήπιας και μέτριας μορφής συνήθως με ελάχιστα δείγματα σε σοβαρό στάδιο (πίνακας 18). Τα στάδια ενεργότητας και επουλωτικής διαδικασίας δεν κατηγοριοποιούνται σε λύσεις πορώδους υπερόστωσης. Τα όρια μεταξύ των βαθμών ενεργότητας και επουλωτικής διαδικασίας δεν είναι εφικτό να διακριθούν με ακρίβεια καθότι στα περισσότερα δείγματα οι μορφές είναι μικτές, εύρημα που υποδεικνύει και την εξέλιξη της ανάπτυξης των οστεολύσεων στο συγκεκριμένο ανατομικό στοιχείο σε συνδυασμό με την διαγένεση.

Πίνακας 9. Πορώδης υπερόστωση, φύλο, θέση

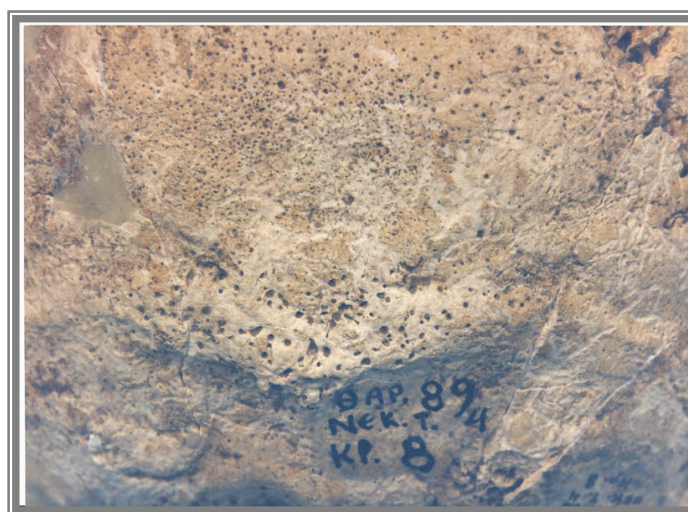




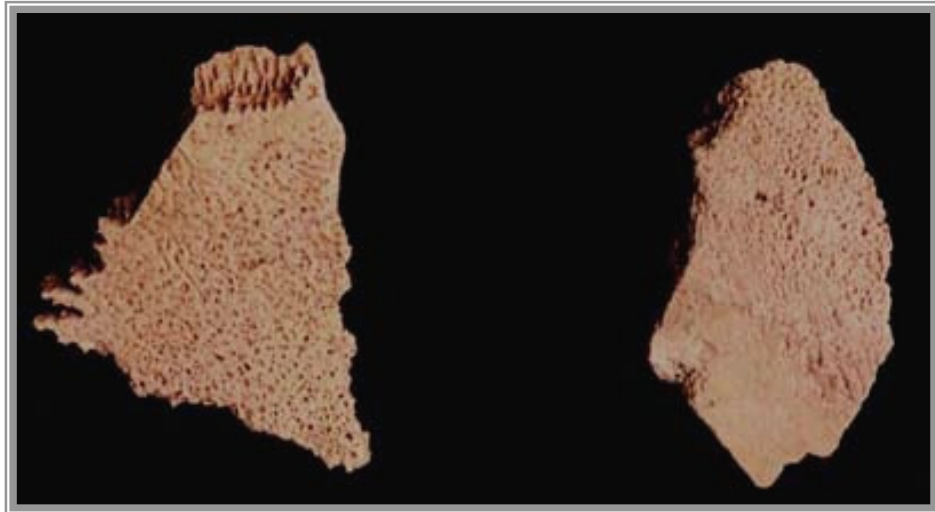
Εικόνα 14. ΑΧ, πορώδης υπερόστωση, στάδιο 1



Εικόνα 15. Π, πορώδης υπερόστωση, στάδιο 2



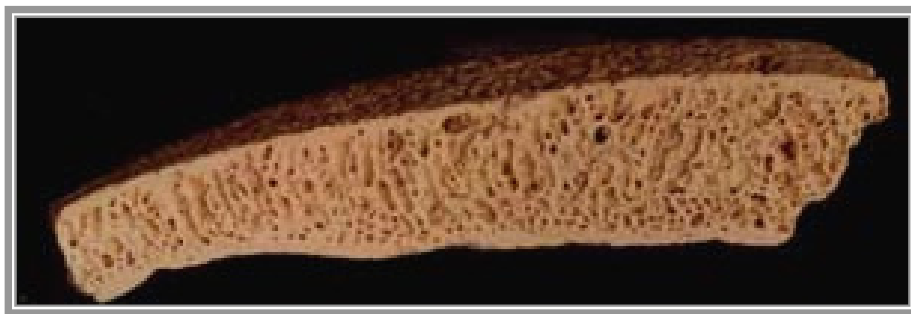
Εικόνα 16. ΘΡ, πορώδης υπερόστωση, στάδιο 3



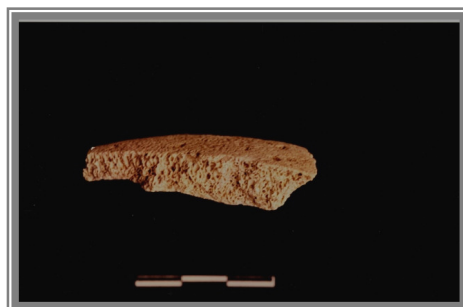
Εικόνα 17. Π, πορώδης υπερόστωση, στάδιο 4

Υπερτροφία διπλής

Μόνο σε 3 δείγματα (3/230) παρατηρήθηκε υπερτροφία της διπλής, στο ένα σαφώς αναγνώσιμη πάχους ~8 χιλ., ενώ στα άλλα δύο πάχους 6 χιλ. (εικ. 18, 18α,19). Ως υπερτροφία θεωρείται >5-8χιλ, αλλά με διακυμάνσεις λόγω της ποικιλομορφίας του φυσιολογικού ορίου ανά άτομο. Σε 3 δείγματα (3/230) εντοπίσθηκε αλλοίωση στην αρχιτεκτονική της διπλής άνευ υπερτροφίας που ελέγχεται ιστολογικά.



Εικόνα 18. Π, υπερτροφία διπλής με στοιχεία ανάπλασης



Εικόνα 18α. Διπλή σε επούλωση



Εικόνα 19. Π, υπερτροφία διπλός με στοιχεία ανάπλασης

Cribra orbitalia

Σε σοβαρή μορφή οι πόροι εμφανίζουν δομή συμμετρικών λύσεων με διάτρηση της τράπεζας του οφρυνικού πετάλου και συμμετρική κατανομή σε όλη την επιφάνεια. Τα στρώματα νέου οστού είναι αναγνώσιμα σε στάδιο επούλωσης και αιμορραγικών επεισοδίων. Σε ήπιο και μέτριο στάδιο σοβαρότητας η κατανομή των πόρων δεν αναπτύσσεται συμμετρικά ούτε κατηγοριοποιείται στις 9 ανατομικές περιοχές, όπως διαιρέθηκαν στο οργανόγραμμα της εργασίας, αλλά εμφανίζουν αδόμητο σχήμα, μέγεθος και ανομοιογενή κατανομή (εικ. 20) στις διαιρεθείσες περιοχές με συχνότητες: άνω-πρόσθια 7,2%, άνω-μεσαία 12,3%, άνω-οπίσθια 20%, μεσαία-πρόσθια 14,2%, μεσαία-μεσαία 21,2 %, μεσαία-οπίσθια 11%, κάτω-πρόσθια 3%, κάτω-μεσαία 6%, κάτω-οπίσθια 5,1%. Σε όλες τις περιπτώσεις που αναπτύσσονται και στα δύο οφρυνικά πέταλα εμφανίζουν διαφορετική μορφή, διασπορά και βαθμό ανάπτυξης εκτός από αυτές σοβαρού βαθμού που εμφανίζουν σχετική ομοιομορφία (εικ. 21). Μικτές μορφές ενεργών και επουλωμένων λύσεων στο ίδιο οφρυνικό πέταλο ανέρχονται σε ποσοστό 46,7%. Η υπερτροφία της διπλός δεν εντοπίζεται μακροσκοπικά στα δείγματα.

Σε μικρό αριθμό δειγμάτων αναπτύσσονται coalescence pattern και πλάκες νέου πρωτογενούς οστού. Τα χαρακτηριστικά αυτά ελέγχονται ιστολογικά (εικ. 21).



Εικόνα 20. Π, cribra orbitalia, στ. 3

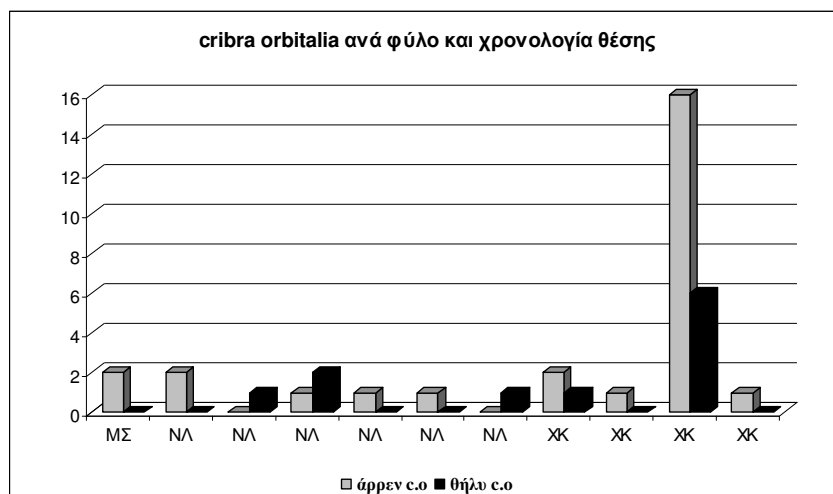


Εικόνα 21. Π, cribra orbitalia, στ.4

Η επικράτηση cribra orbitalia ανά ηλικιακό διάστημα, φύλο, θέση και χρονολογία απεικονίζεται στους πίνακες 10, 12-17. Τα ποσοστά σε στάδια σοβαρότητας των cribra orbitalia αναγράφονται στον πίνακα 19.

Δεν εντοπίσθηκε συστηματική σχέση πορώδους υπερόστωσης και cribra orbitalia εκτός από 3 περιπτώσεις (1,30%, 3/230).

Πίνακας 10. Cribra orbitalia, φύλο, θέση



Ενδοκρανιακές λύσεις

Οι ενδοκρανιακές λύσεις αναπτύσσονται σε όλες τις περιοχές του ενδοκράνιου με συχνότητες 47% κατά μήκος της οβελιαίας ραφής, 24,5% στην μετωπική κοιλότητα και 38,5% στην ινιακή κοιλότητα με διασπορά και σε αλληλοεπικαλυπτόμενες ανατομικά περιοχές (π.χ. λύσεις στην οπίσθια ινιακή κοιλότητα που διασπείρονται έως τα βρεγματικά βοθρία) με συχνή συνανάπτυξη στην προσωπική χώρα, στις μαστοειδείς αποφύσεις και στην υπερώα (εικ. 28). Η επικράτηση ενδοκρανιακών οστεολύσεων ανά ηλικιακό διάστημα, φύλο, θέση και χρονολογία απεικονίζεται στους πίνακες 11, 12-17. Σε ποσοστό

24,7% εμφανίζονται ως απλή πορότητα με σχετικά συμμετρική και ομοιόμορφη πυκνότητα, σε ποσοστό 30,3% αναπτύσσονται ως μικτές μορφές νησίδων με πορότητα και σύμφυση πόρων (coalescence) και 45% ως πόροι, συνένωση πόρων (coalescence), δομές ράβδωσης (striating) και νέο πρωτογενές οστό σε διαφορετικά στάδια σοβαρότητας και ανάπλασης (πίνακας 20, εικ. 22-27).

Πίνακας 11. Ενδοκρανιακές λύσεις, φύλο, χρονολογία



Εικόνα 22. Π, λύσεις, στάδιο 1



Εικόνα 23. Π, ενδοκρανιακές λύσεις, στ. 2



Εικόνα 24. Π, υπαραγγείωση, στ. 3



Εικόνα 25. Π, ενδοκρανιακές λύσεις, στ.4



Εικόνα 26. Π, οστεολύσεις, στ. 2

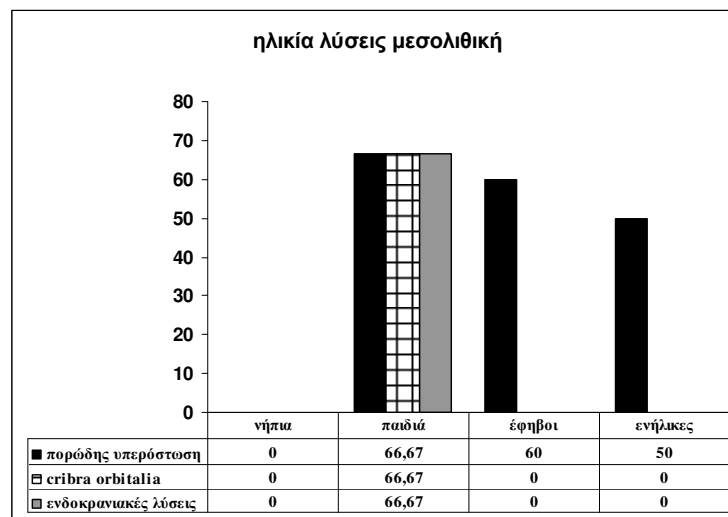


Εικόνα 27. Π, οστεολύσεις, στ. 3

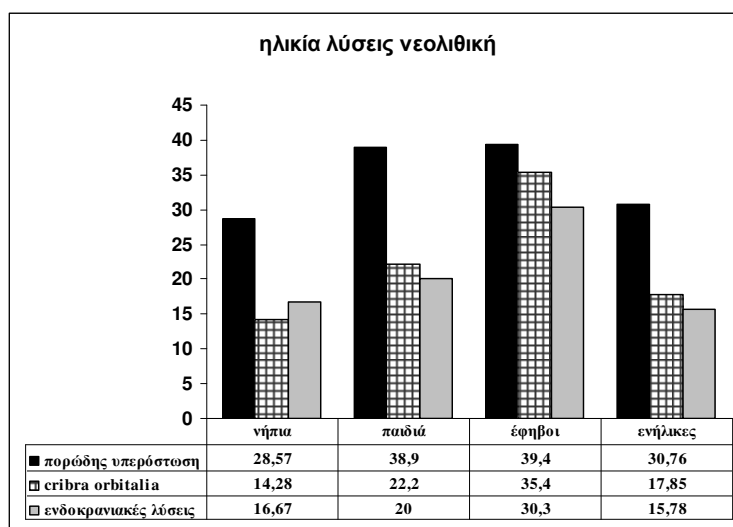


Εικόνα 28. ΘΠ, οστεολύσεις, υπερώα

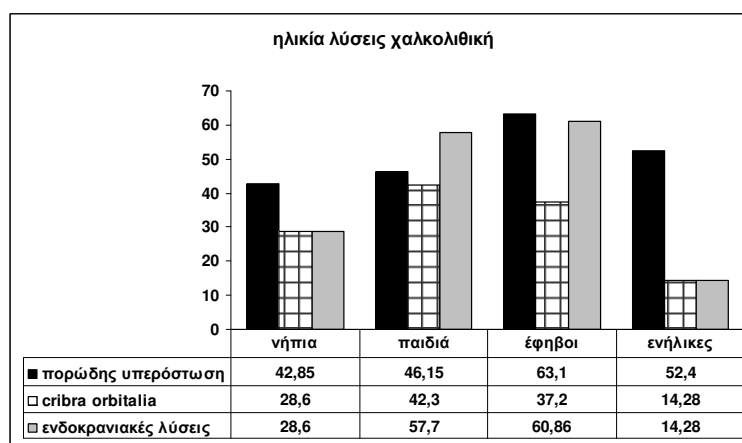
Πίνακας 12. Οστεολύσεις ανά ηλικία-μεσολιθική



Πίνακας 13. Οστεολύσεις ανά ηλικία-νεολιθική



Πίνακας 14. Οστεολύσεις ανά ηλικία-εποχή Χαλκού



Πίνακας 15. Ποσοστά οστεολύσεων ανά ηλικία. Μεσολιθική περίοδος

Ηλικία (έτη)	Πορώδης υπερόστωση %	Cribra orbitalia %	Λύσεις ενδοκράνιου %
νήπια (0-3)	0,00	0,00	0,00
παιδιά (3-12)	66,67	66,67	66,67
έφηβοι (12-18)	60,00	0,00	0,00
ενήλικες (>18)	50,00	0,00	0,00

Πίνακας 16. Ποσοστά οστεολύσεων ανά ηλικία. Νεολιθική περίοδος

Ηλικία (έτη)	Πορώδης υπερόστωση %	Cribra orbitalia %	Λύσεις ενδοκράνιου %
νήπια (0-3)	28,57	14,28	16,67
παιδιά (3-12)	38,90	22,20	20,00
έφηβοι (12-18)	39,40	35,40	30,30
ενήλικες (>18)	30,76	17,85	15,78

Πίνακας 17 . Ποσοστά οστεολύσεων ανά ηλικία. Εποχή Χαλκού

Ηλικία (έτη)	Πορώδης υπερόστωση %	Cribra orbitalia %	Λύσεις ενδοκράνιου %
νήπια (0-3)	42,85	28,60	28,60
παιδιά (3-12)	46,15	42,30	57,70
έφηβοι (12-18)	63,10	37,20	60,86
ενήλικες (>18)	52,40	14,28	14,28

Πίνακας 18. Πορώδης υπερóστωση. Βαθμοί σοβαρότητας των λύσεων

ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ	ΗΛΙΚΙΑ			
	0-6	6-12	12-18	18-30
Στάδιο 1	2/5	13/21	10/45	12/33
Στάδιο 2	1/5	3/21	24/45	5/33
Στάδιο 3		1/21	3/45	
Στάδιο 4			2/45	
ΑΝΑΠΛΑΣΗ				
Στάδιο 1	2/5	4/21	5/45	16/33
Στάδιο 2			1/45	

Πίνακας 19. Cribra orbitalia. Βαθμοί σοβαρότητας των λύσεων

ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ	ΗΛΙΚΙΑ			
	0-6	6-12	12-18	18-30
Στάδιο 1	2/3	4/17	5/27	7/13
Στάδιο 2		9/17	7/27	3/13
Στάδιο 3			4/27	
Στάδιο 4			3/27	
ΑΝΑΠΛΑΣΗ				
Στάδιο 1	1/3	4/17	6/27	3/13

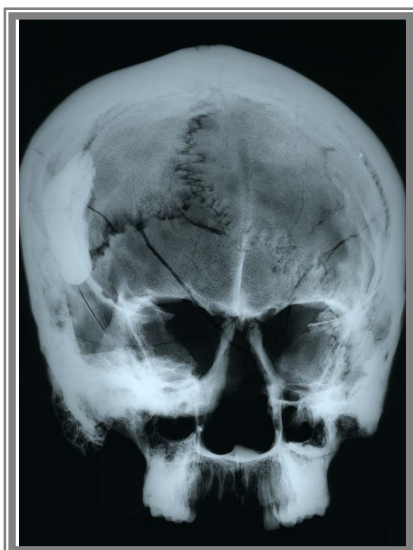
Στάδιο 2			2/27	
----------	--	--	------	--

Πίνακας 20. Ενδοκρανιακές λύσεις. Βαθμοί σοβαρότητας των λύσεων

ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ	ΗΛΙΚΙΑ			
	0-6	6-12	12-18	18-30
Στάδιο 1	1/3	3/20	10/38	8/12
Στάδιο 2		2/20	7/38	2/12
Στάδιο 3	2/3	4/20	12/38	
Στάδιο 4		6/20	5/38	
ΑΝΑΠΛΑΣΗ				
Στάδιο 1		5/20	4/38	12/12
Στάδιο 2				

5.1.2. Ακτινολογική εξέταση

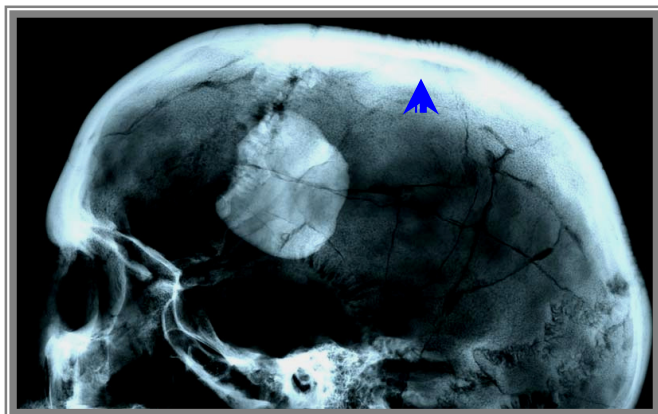
Η ακτινογραφική εξέταση αναγνώρισε λύσεις σε ελάχιστα δείγματα, σε συχνή ασυμβατότητα με την ιστολογική ανάλυση (εικ. 29-31, 33, πιν.27). Σε τρία επιμήκη οστά ανιχνεύθηκαν Harris lines (εικ. 32), εύρημα που δεν σχετίζεται μόνον με επεισόδια διατροφικών διαταραχών και αποτελεί πεδίο έρευνας, σε δύο κρανία υπετροφία διπλής, ενώ το ψηκτροειδές φαινόμενο (hair on end) σε μεσολιθικό σκελετό με μεγαλύτερη ανάλυση διαγνώσθηκε ως διαγένεση στην οβελιαία ραφή (εικ. 31). Στην περιοχή της κάτω γνάθου εντοπίσθηκαν ήπιες αλλοιώσεις αλλά δεν είναι εφικτή η διαφορική διάγνωση. Πιθανά σχετίζονται με τις οστεολύσεις που μακροσκοπικά εντοπίσθηκαν και προσομοιάζουν και με τα κλινικά χαρακτηριστικά του σκορβούτου (εικ. 28).



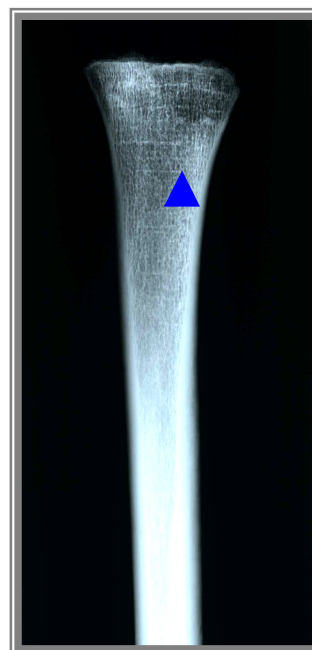
Εικόνα 29. ΑΚ, άνευ λύσης



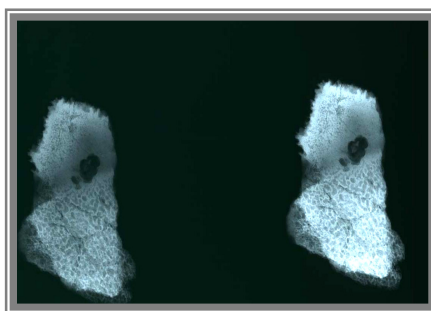
Εικόνα 30. Π, άνευ λύσης



Εικόνα 31. ΘΠ, διαγένεση



Εικόνα 32. ΘΠ, Harris lines



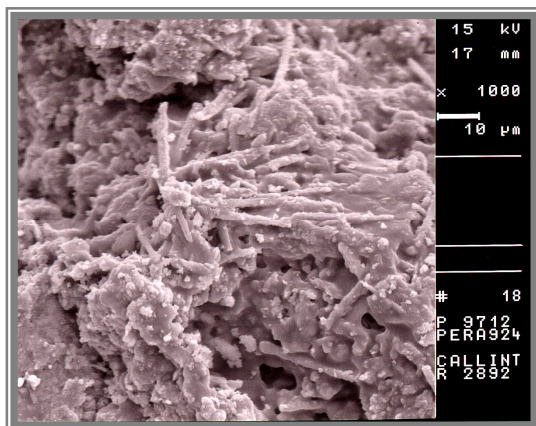
Εικόνα 33. Π, υπεραγγείωση

5.1.3. Ενδοσκόπηση

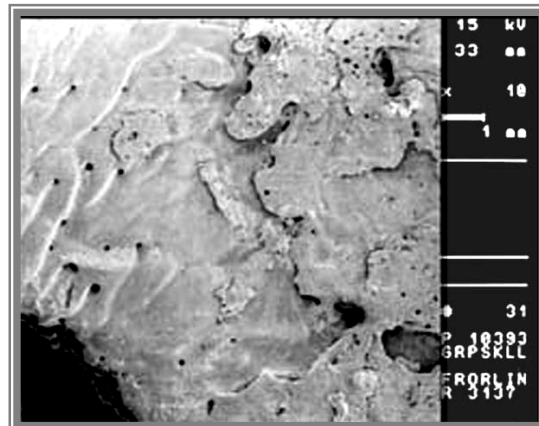
Από τα ενδοκρανιακά δείγματα παρήχθησαν 112 φωτογραφίες σε μεγέθυνση X40, X50. Διαγνώστηκαν στοιχεία φλεγμονωδών αντιδράσεων, αιμορραγικών επεισοδίων και διαγενετικών αλλοιώσεων σε συμφωνία με την ανάλυση σε SEM και την ιστολογική εξέταση.

5.1.4. Σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (SEM)

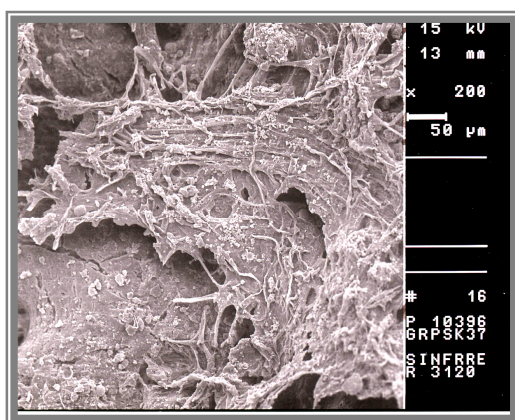
Η σάρωση των οστεολύσεων με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδωσε 183 φωτογραφίες διαφορετικών μεγεθύνσεων (εικ. 34-39). Τα χαρακτηριστικά των αιμορραγικών επεισοδίων και φλεγμονών της ενδοσκοπικής ανάλυσης διαγνώστηκαν σε λεπτομέρεια. Σε όλα τα δείγματα με πορώδη υπερόστωση και cribra orbitalia εντοπίστηκε διαγένεση με κανάλια αγγείων, ρίζες, μικροοργανισμούς και κρυσταλλοποίηση (εικ. 34-39).



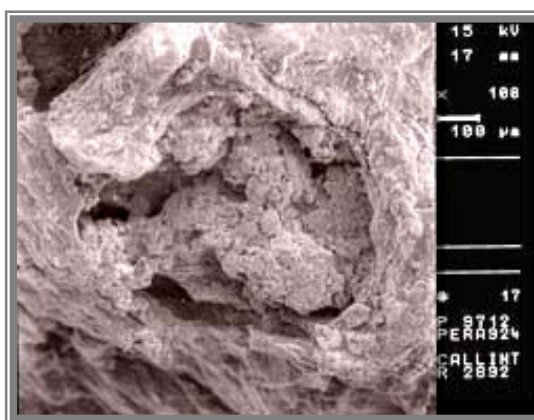
Εικόνα 34 . Π, κρυσταλλοποίηση



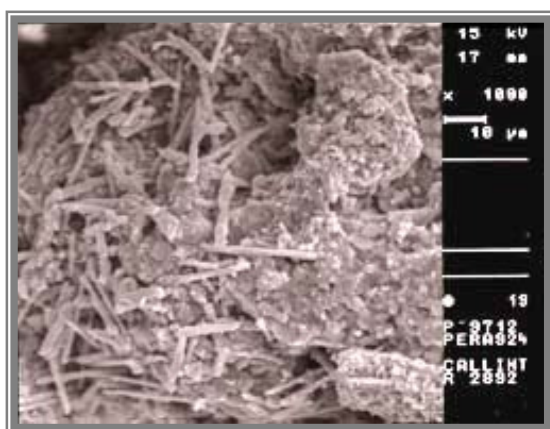
Εικόνα 35. Π, διαγένεση, νέο οστό



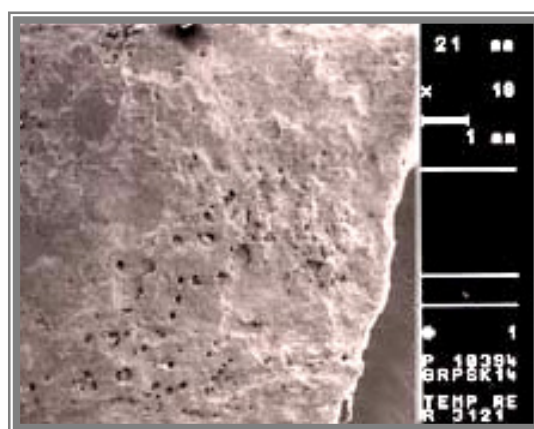
Εικόνα 36. Π, διαγένεση



Εικόνα 37. Π, διαγένεση σε βοθρίο Howship



Εικόνα 38. Π, διαγένεση

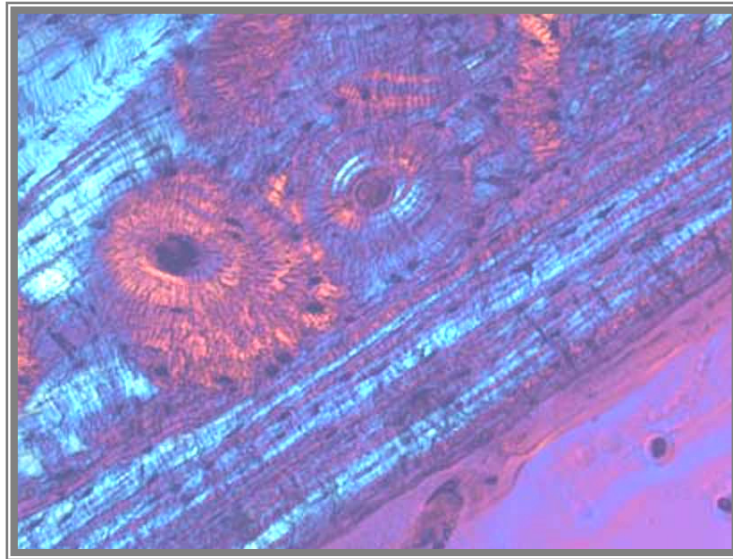


Εικόνα 39. Π, διαγένεση, νέο οστό

5.1.5. Ιστολογική ανάλυση

Η ιστολογική ανάλυση, η εξέταση με ΣΕΜ και τα κλινικά χαρακτηριστικά παθοφυσιολογίας της πορώδους υπερόστωσης, των cribra orbitalia και των ενδοκρανιακών

λύσεων για την κατασκευή της βάσης δεδομένων με πιλοτικό δείγμα υγιή οστίτη ιστό (εικ. 40), παρατίθενται ανά δείγμα.



Εικόνα 40. Τομή 70μ, υγιής οστίτης ιστός, X25

Α Κουβελείκη, κρ. 2 μετωπικό, πάχος τομής 70μ, X25. Στην έξω τράπεζα διακρίνεται οπή και αιμοφόρο αγγείο (εικ. 41-47). Σε close up X100 φαίνεται η περιοχή της οπής και του αιμοφόρου αγγείου με σοβαρή διαγένεση (εικ. 45). Στην έσω τράπεζα είναι εμφανής η δόμηση νέου οστού (εικ. 46). Πιθανή διάγνωση είναι το σκορβούτο.

Η τομή σε τμήμα περόνης που μακροσκοπικά αναπτύσσει πορότητα δεν δείχνει παθολογικά στοιχεία εκτός από ήπια υπεραγγείωση και προχωρημένη διαγένεση (εικ. 44).



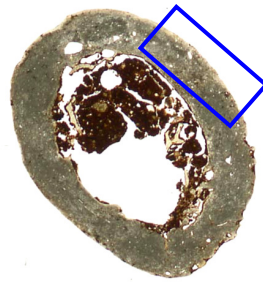
Εικόνα 41. Πορώδης υπερόστωση, στ.1



Εικόνα 42. Έσω τράπεζα, νέο οστό



Εικόνα 43. Λεπτή τομή 70μ, κρανιακό, X25



Εικόνα 44. Λεπτή τομή 70μ, περόνη, υπεραγγείωση, X25



Εικόνα 45. Αιμοφόρα αγγεία, X100

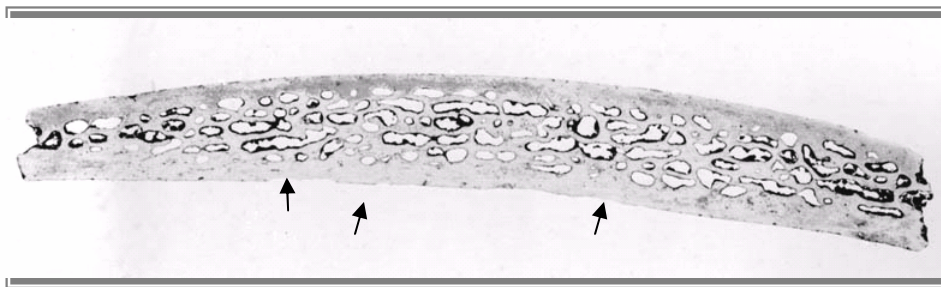
Εικόνα 46. Νέο οστό, X25

Εικόνα 47. Διαγένεση, X25

Β Κουβελέικη, κρ.3, βρεγματικό, πάχος τομής 70μ, X25. Στην έξω τράπεζα δεν ανιχνεύεται *intra vitam* οστεόλυση, όπως παρατηρείται στη μακροσκοπική ανάλυση σε μορφή πορότητας και γραμμωτών σχηματισμών (εικ. 48). Φυσιολογική δομή αλλά λόγω προχωρημένης διαγένεσης (εικ. 49), πιθανά έχει καταστραφεί η παθολογική περιοχή. Στην έσω τράπεζα παρατηρείται ήπια εμπύεση ελασματικών δομών (εικ. 49) αλλά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί εάν πρόκειται για παθολογικό στοιχείο ή στάδιο στη διαδικασία ανάπτυξης.

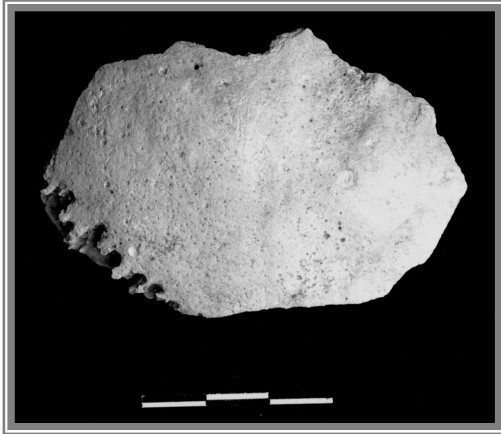


Εικόνα 48. Έξω τράπεζα, πορώδης υπερόστωση



Εικόνα 49. Σάρωση τομής 70μ. Εμπιέσεις αγγείων, αγγειογένεση, X25

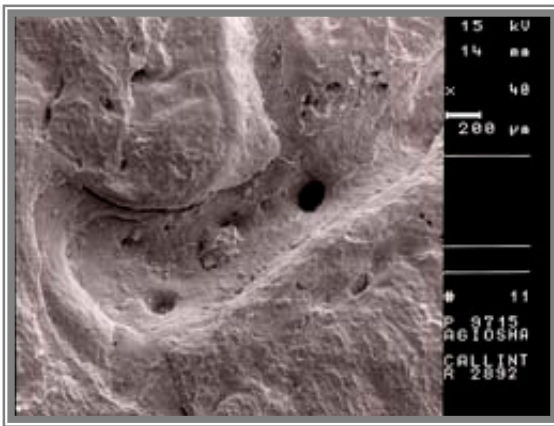
Άγιος Χαράλαμπος, κρ.1, βρεγματικό (εικ. 50), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνεται περιοχή με αποτύπωμα *intra vitam* και πάχυνση, πιθανή μηνιγγική αντίδραση, (εικ. 51, 53). Στην τομή των 70μ, X25, στην έσω τράπεζα (εικ. 51) παρατηρείται ευρείας έκτασης κοκκιώδης εμπύεστη αποτύπωση, δείγμα κυματοειδών ελασματοειδών δομών προς τη διπλή άνευ υπολειμμάτων στη βάση της δομής, στοιχεία σκληρωτικής διαδικασίας. Χαρακτηριστικά υπολείμματα φλεγμονώδους παθολογίας και πιθανά αιμορραγικού επεισοδίου από μηνιγγική αντίδραση. Διακρίνεται αιμοφόρο αγγείο *intra vitam*, περιοχή πάχυνσης, ως φλεγμονώδες και αιμορραγικό επεισόδιο (εικ. 53, 54). Εμπύεστες αλλοιώσεις και πορότητα, 50μ, X25, *intra vitam*, μηνιγγική φλεγμονή (εικ. 52). Αναγνωρίζεται περιοχή αποτυπώματος με αλλαγή προσανατολισμού ελασμάτων (εικ. 55).



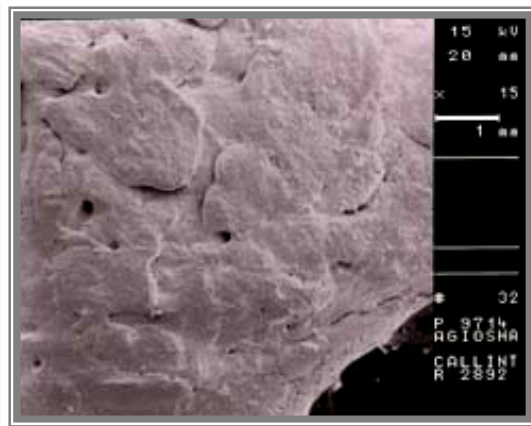
Εικόνα 50. Πορότητα διαγένεσης



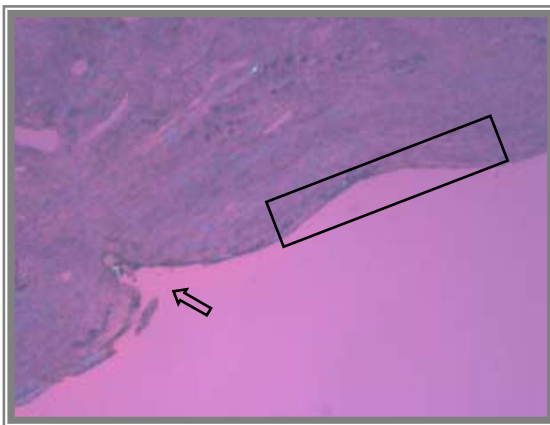
Εικόνα 51. Έσω τράπεζα, οστεολύσεις



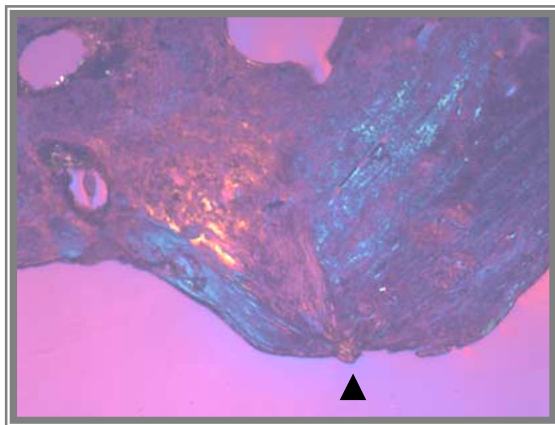
Εικόνα 52. ΣΕΜ, βοθρίο Howship



Εικόνα 53. ΣΕΜ. Αιμορραγικές νησίδες



Εικόνα 54. Εμπύση, σκλήρυνση, X25



Εικόνα 55. Αλλοίωση ελασμάτων, πάχυνση, X100

Άγιος Χαράλαμπος, κρ.2, μετωπικό (εικ. 56, 57), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα παρατηρείται ήπια εμπύση *intra vitam*, περιοχή ανάπτυξης, επιτυχής οργάνωση αναδομημένου οστού, στοιχεία μηνιγγικής αντίδρασης. Στην τομή των 70μ, X25

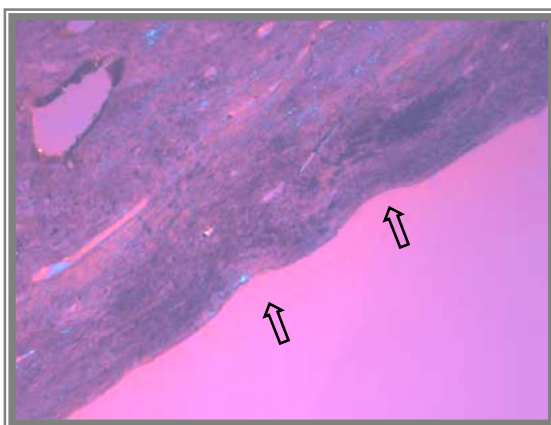
αναπτύσσεται δεύτερο επίπεδο της οργανωμένης επουλωτικής διαδικασίας της μηνιγγικής αντίδρασης, πιθανά φλεγμονή, άνευ στοιχείων αιμορραγικού επεισοδίου (εικ. 58, 59).



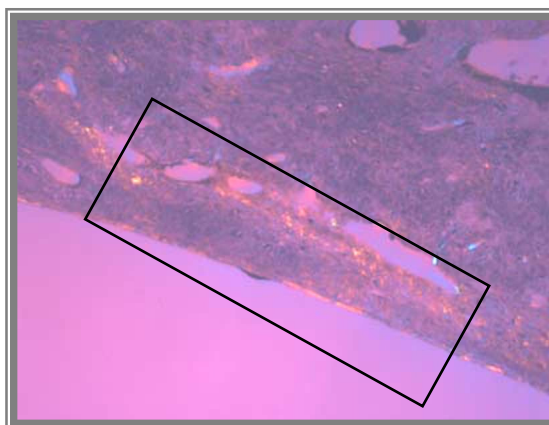
Εικόνα 56. Έξω τράπεζα, πορότητα



Εικόνα 57. Έσω τράπεζα, οστεολύσεις



Εικόνα 58. Pressure atrophy, X25

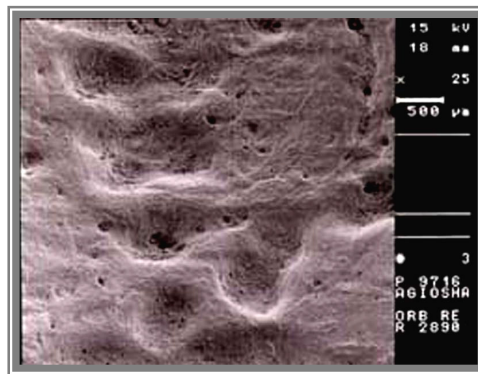


Εικόνα 59. Στρώματα επούλωσης, X25

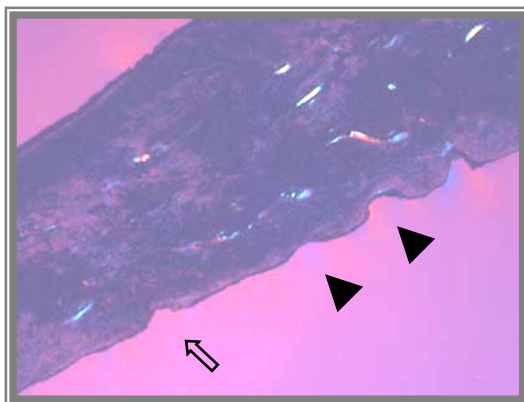
Άγιος Χαράλαμπος, κρ.3, οφρυνικό πέταλο (εικ. 60), πάχος τομής 50μ, X25. Στο οφρυνικό έλασμα φαίνεται αποτύπωμα εμπίεσης αιμοφόρων αγγείων, περιοχή διάτρησης *intra vitam* με άκρα στρογγυλευμένα ενδεικτικά ανάπλασης (εικ. 61, 62, 63, 64). Επίσης, παρατηρείται περιοχή μορφολογικής αλλοίωσης και νεοαγγείωσης/υπεραγγείωσης, πιθανά υπολείμματα φλεγμονώδους λύσης αλλά και στο σκορβούτο αναπτύσσεται όμοιος μορφότυπος (εικ. 62, 63). Η ίδια περιοχή διακρίνεται στην τομή των 70μ, X25 με τη διάτρηση και την εμπίεση από *intra vitam* αιμοφόρο αγγείο με σαφείς λύσεις διαγένεσης.



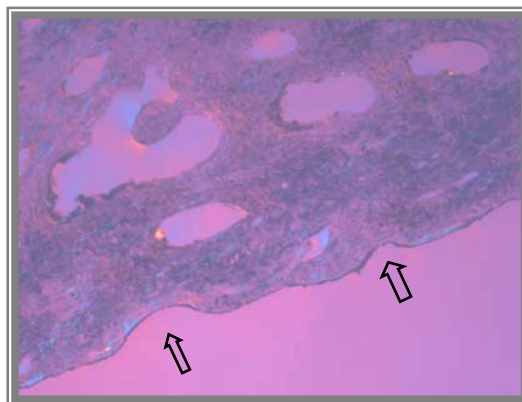
Εικόνα 60. Cribra orbitalia



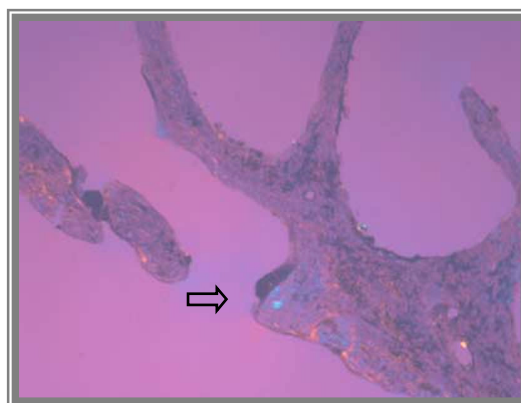
Εικόνα 61. Pressure atrophy



Εικόνα 62. Pressure atrophy, X25



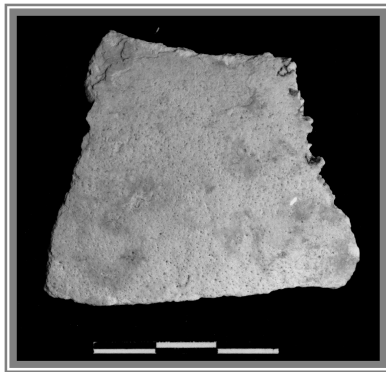
Εικόνα 63. Pressure atrophy, νέο οστό, X100



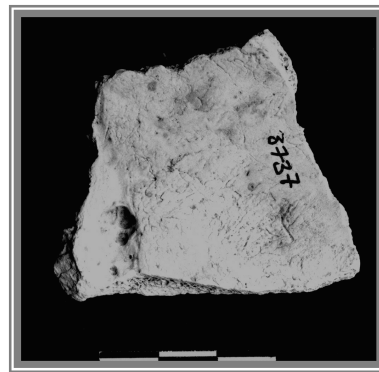
Εικόνα 64. Διατρήσεις, ανάπλαση ιστού, X100

Άγιος Χαράλαμπος, κρ.4, μετωπικό, πάχος τομής 70μ, X25. Στην έξω τράπεζα, παρατηρείται περιοχή αιμοφόρων αγγείων και υπεραγγείωση, ενώ αναπτύσσονται και τα κυματοειδή πετάλια (εικ. 65, 69). Άλλο αιμοφόρο αγγείο δείχνει αλλαγή κατεύθυνσης και σε close up X100. Στην έσω τράπεζα, πάχος τομής 50μ X25, διακρίνονται περιοχές με εμπύεση αιμοφόρων αγγείων και διαγένεση και σε close up, X100 (εικ. 70) η ίδια περιοχή

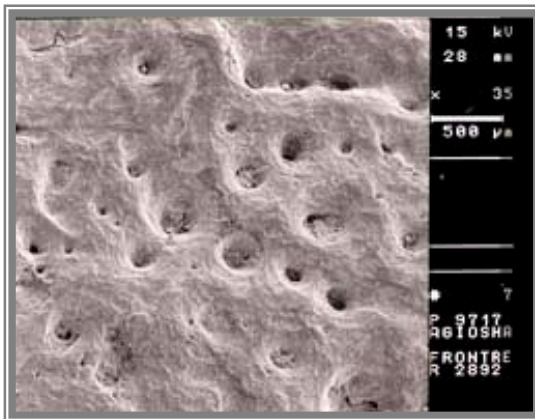
με κυματοειδείς σχηματισμούς των πεταλοειδών δομών (εικ. 66, 67, 68, 71, 72). Αναγνωρίζονται σαφή στοιχεία από υπολείμματα φλεγμονώδους διαδικασίας.



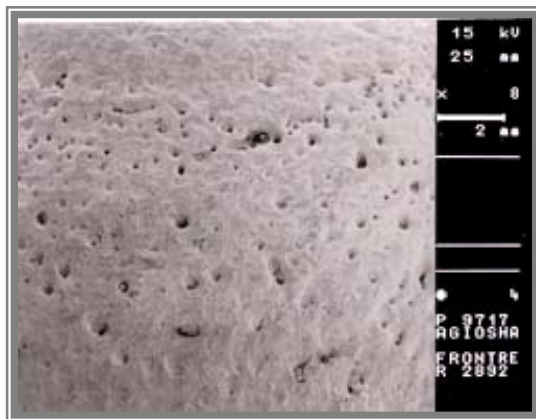
Εικόνα 65. Πορώδης υπερόστωση



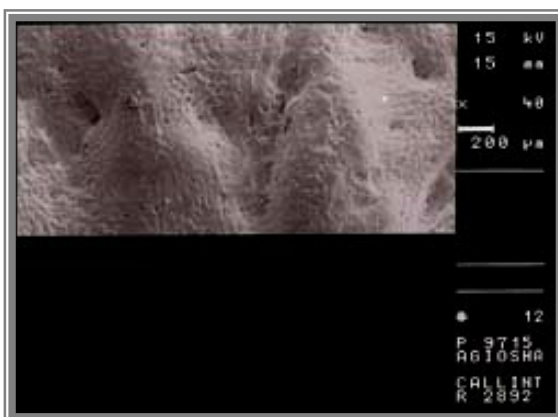
Εικόνα 66. Οστεολύσεις, έσω τράπεζα



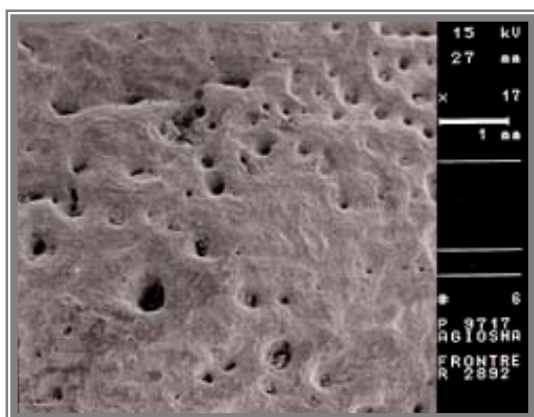
Εικόνα 67. Περιοχή αγγειογένεσης



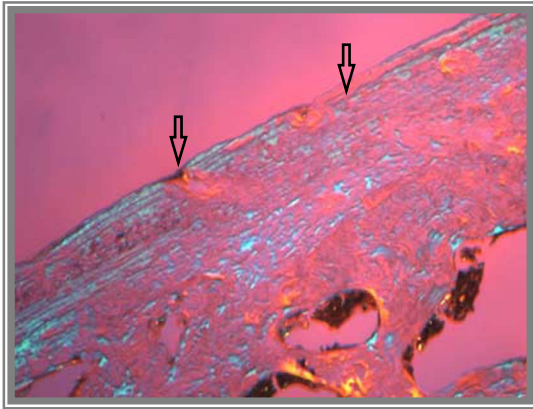
Εικόνα 68. Περιοχή αγγειογένεσης



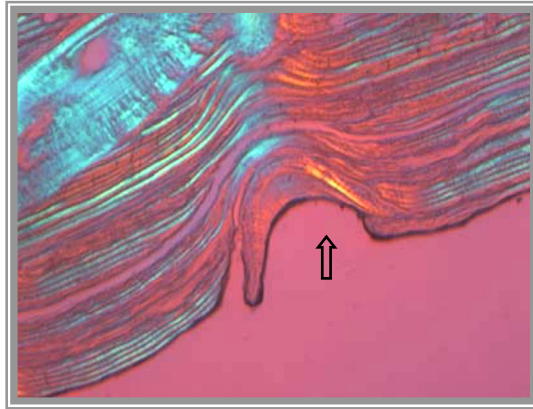
Εικόνα 67α. SEM, ένδειξη φλεγμονής



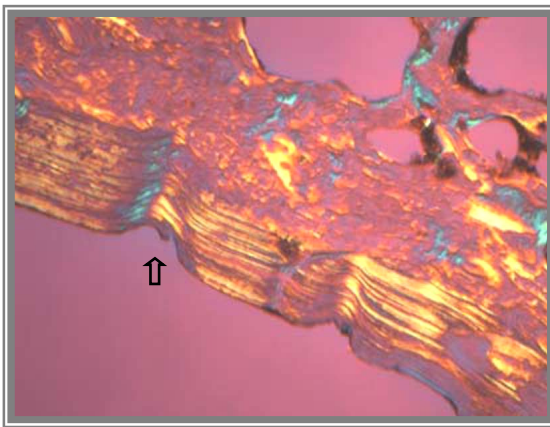
Εικόνα 67β. Μεγέθυνση αγγειογένεσης



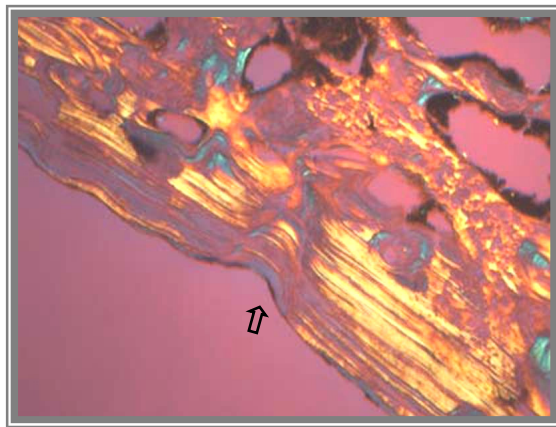
Εικόνα 69. Αγγειογένεση, έξω τράπεζα, X25



Εικόνα 70. Εμπίεση αγγείου, X100

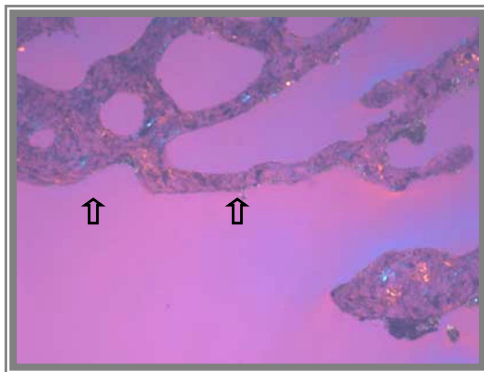


Εικόνα 71. Εμπιέσεις αγγείων, X25

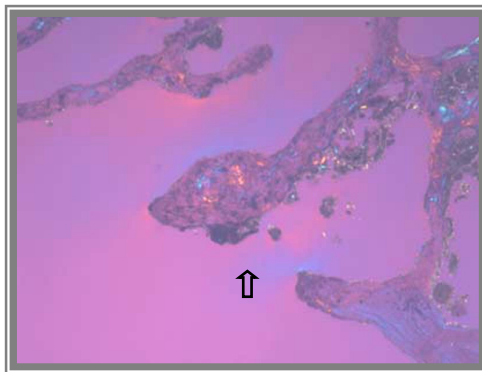


Εικόνα 72. Κυματοειδή ελάσματα, X50

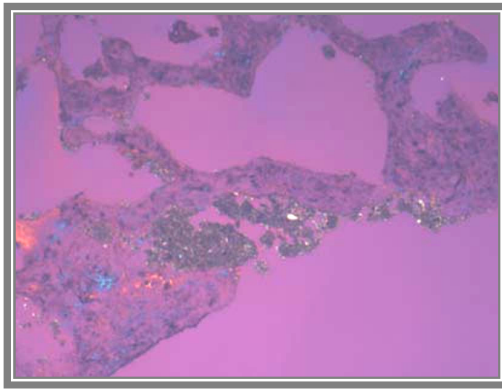
Περαχώρα, κρ.1, οφρυκτικό πέταλο (εικ. 75α), πάχος τομής 50μ, X25. Αναγνωρίζεται περιοχή λύσης αλλά η έκθεση των δοκίδων είναι προβληματική (εικ. 73, 74). Δύσκολη διάγνωση. Παρατηρείται επίσης δεύτερο άνοιγμα, όχι τυπικό στοιχείο αναιμίας. Στην τομή των 70μ, X25, πιθανά αναιμία και διαγένεση μετά τη λύση. Φαίνεται λύση *intra vitam* ή/και *post mortem* (εικ.75). Πρόκειται για υπόλειμμα φλεγμονής (αναιμία φλεγμονής).



Εικόνα 73. Λύσεις *intra vitam*, X25



Εικόνα 74., Έκθεση δοκίδων, X50

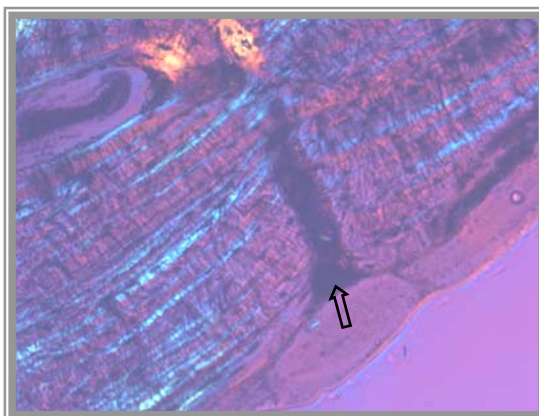


Εικόνα 75. Διαγένεση, intra vitam X25

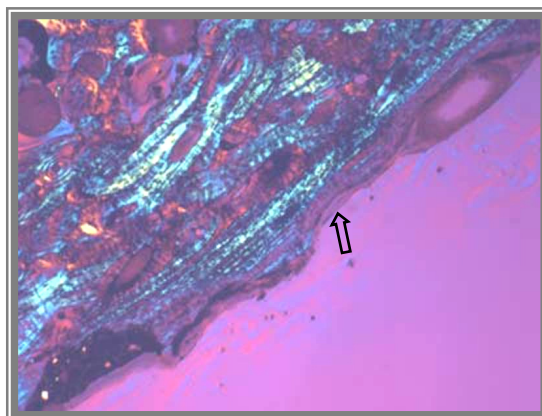


Εικόνα 75α. Cribra orbitalia

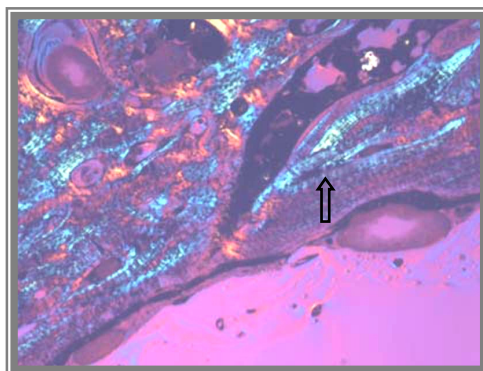
Περαχώρα, κρ.2, βρεγματικό (εικ. 78α), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα, διακρίνεται αυλός αιμοφόρου αγγείου και περιοχή ήπιας εμπίσεως (εικ. 76). Στην τομή των 70μ, X100, αναγνωρίζεται επιτυχής ανάπτυξη υγιών οστικών τραπεζών, παράδειγμα υγιούς οστίτη ιστού (εικ. 77). Παρατηρούνται διαγενετικές αλλοιώσεις, αιμοφόρο αγγείο που επικοινωνεί δια μέσου έσω τράπεζας και διπλός (εικ. 78). Δύσκολη η εκτίμηση εάν είναι intra vitam λύση, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία παθολογίας



Εικόνα 76. Αυλός αγγείου, X25



Εικόνα 77. Εμπιέσεις αγγείων, διαγένεση, X50

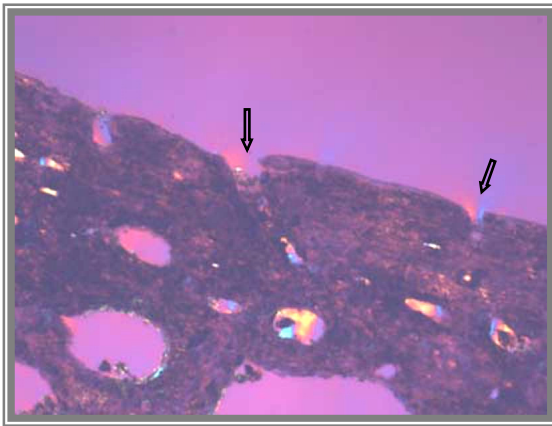


Εικόνα 78. Αγγείο, καμπύλωση, X25

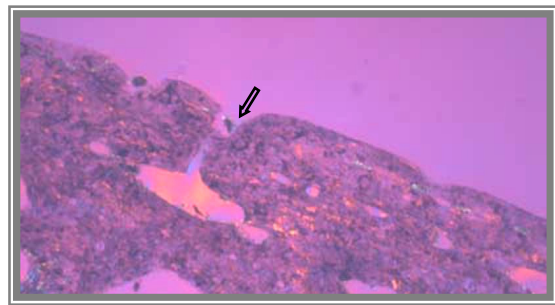


Εικόνα 78α. Οστεολύσεις

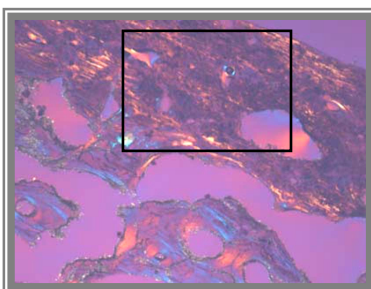
Περαχώρα, κρ.3, βρεγματικό (εικ. 81α, 81β), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έξω τράπεζα παρατηρείται αυλός αιμοφόρου αγγείου αναπτυσσόμενος από τη διπλή προς την έξω τράπεζα, πιθανά post mortem. Η περιοχή με την πόρωση δεν εντοπίζεται κοντά στο κανάλι, ενώ διακρίνονται στοιχεία διαγένεσης (εικ. 79). Στην ίδια τομή σε μεγέθυνση X100, στην έξω τράπεζα, διακρίνεται κανάλι αιμοφόρου αγγείου (εικ. 80). Παρατηρούνται intra vitam δομές, σχήμα καμπύλωσης ινών κολλαγόνου με περιοχές αναρρόφησης, πιθανά υπολείμματα φλεγμονώδους διαδικασίας με δύσκολη την ακριβή διάγνωση. Στην τομή των 70μ, X25, στην έξω τράπεζα διακρίνεται αυλός αιμοφόρου αγγείου με κατεύθυνση προς τα έξω και στοιχεία πορότητας (εικ.). Επίσης αναγνωρίζεται περιοχή ανάπλασης, αιμοφόρο αγγείο, σοβαρή διαγένεση άνευ κολλαγόνου (εικ. 81), δύσκολη διάγνωση. Στην έξω τράπεζα αναπτύσσεται φυσιολογική κοιλότητα.



Εικόνα 79. Έξω τράπεζα, κανάλι, αγγεία, X25



Εικόνα 80. Αιμοφόρο αγγείο, X100



Εικόνα 81. Ανάπλαση, X25



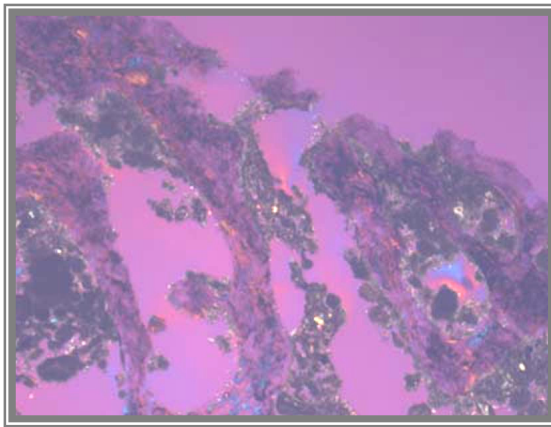
Εικόνα 81α. Πορ. Υπερ.



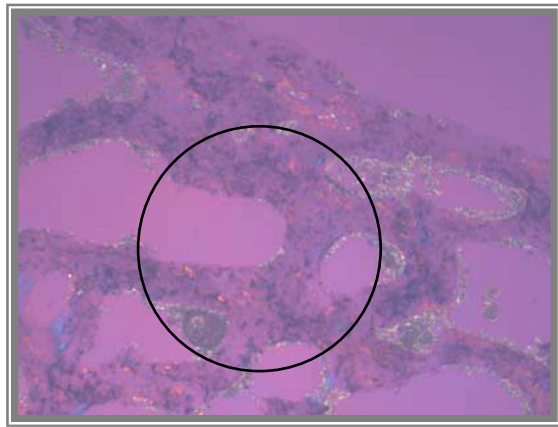
Εικόνα 81β. Λύσεις

Περαχώρα, κρ.4, βρεγματικό (εικ. 85α), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έξω τράπεζα φαίνεται έντονη διαγένεση (εικ. 82, 83). Στην τομή των 70μ, X25 παρατηρείται καλή κατάσταση διπλής σε επαφή με έξω τράπεζα (εικ. 83, 84, 85). Η έξω τράπεζα και δοκίδες αναπτύσσονται σε υπερτροφία αλλά οι λεπτές δοκίδες σε ανοργάνωτο σχήμα, όχι αυτό της

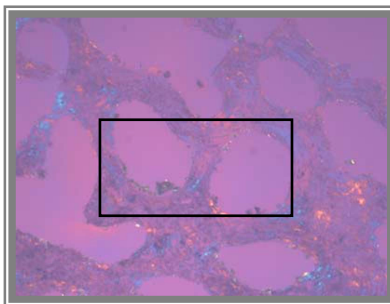
αναιμίας, πιθανά εξελισσόμενη αναιμία (εικ. 83). Στο μεσαίο τμήμα της διπλός διακρίνονται οι λεπτές δοκίδες, σε ανοργάνωτη δομή (εικ. 85).



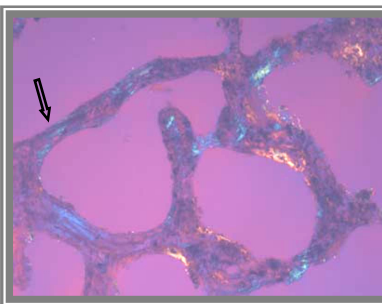
Εικόνα 82. Διαγένεση, έξω τράπεζα, X25



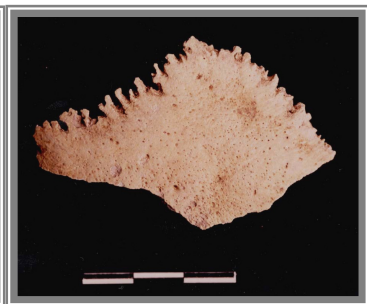
Εικόνα 83. Υπερτροφία διπλός, X25



Εικόνα 84. Διπλή, ανοργάνωτη, X25

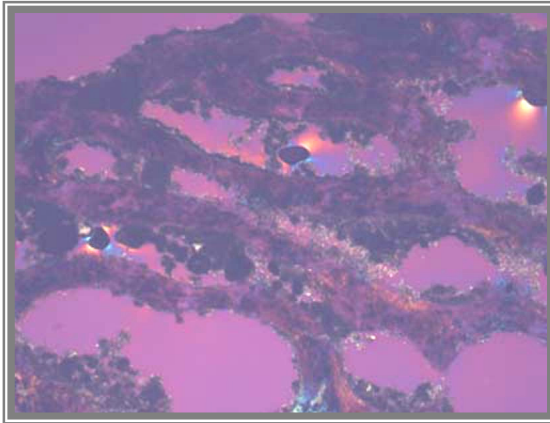


Εικόνα 85. Λέπτυνση, X25

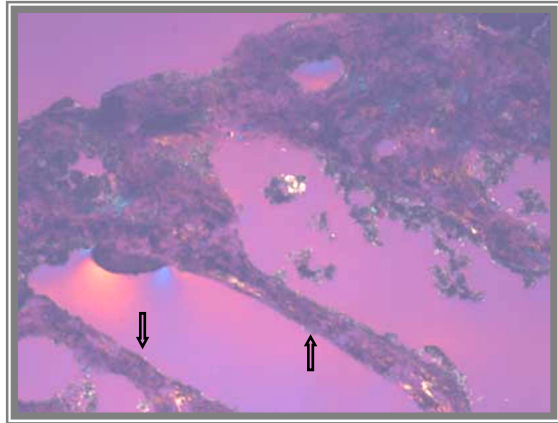


Εικόνα 85α. Πορώδης υπερόστωση

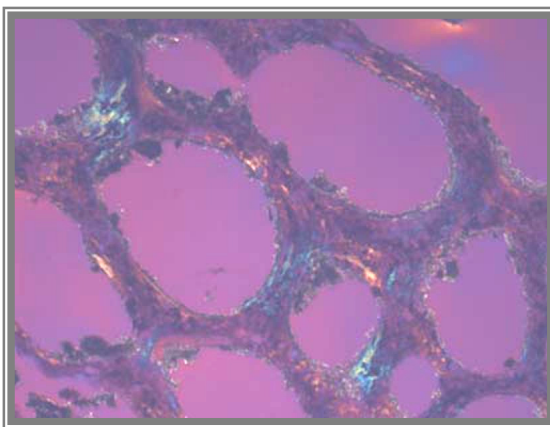
Περαχώρα, κρ.5, βρεγματικό/μετωπικό (εικ. 89α) πάχος τομής 70μ, X25. Στην έξω τράπεζα παρατηρείται ανάπτυξη δοκίδων σε παράλληλη κατεύθυνση, “hair on end” φαινόμενο των δοκίδων (εικ. 86). Επίσης διακρίνεται περιοχή με λεπτές και παράλληλες δοκίδες (εικ. 86, 87). Το μεσαίο τμήμα της διπλός δείχνει υπερτροφικό (εικ. 88, 89), η αρχιτεκτονική της διπλός φαίνεται φυσιολογική αλλά με σχετική λέπτυνση. Δεν αναγνωρίζεται σταθερότυπος συγκεκριμένης παθολογίας με δύσκολη διάγνωση. Συνυπάρχουν ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που υπαινίσσονται έναρξη αναιμικού επεισοδίου ήπιου βαθμού. Δεν είναι εφικτή η ακριβής διάγνωση κατηγορίας αναιμίας καθότι ορισμένα από τα κλασικά χαρακτηριστικά του ιστοπαθολογικού προφίλ συγκεκριμένου τύπου αναιμίας δεν αναπτύσσονται σε στάδιο διάγνωσης.



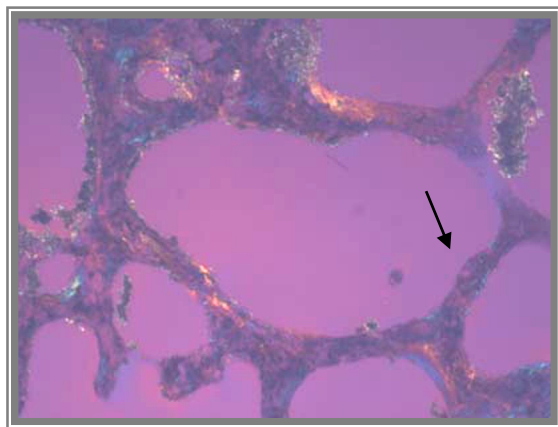
Εικόνα 86. Έξω τράπεζα, διπλόη, X25



Εικόνα 87. Παράλληλες δοκίδες, διπλόη, X100



Εικόνα 88. Υπερτροφία διπλόης, X25



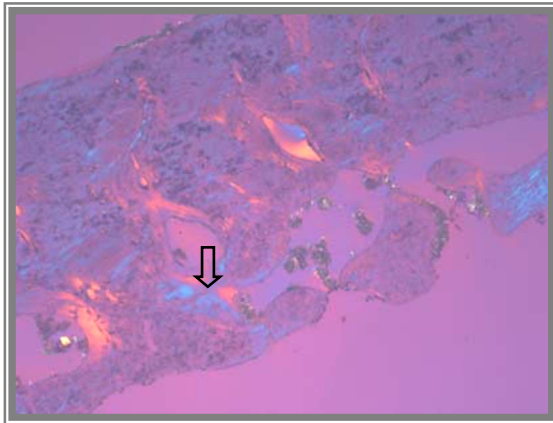
Εικόνα 89. Λέπτυνση διπλόης, X100



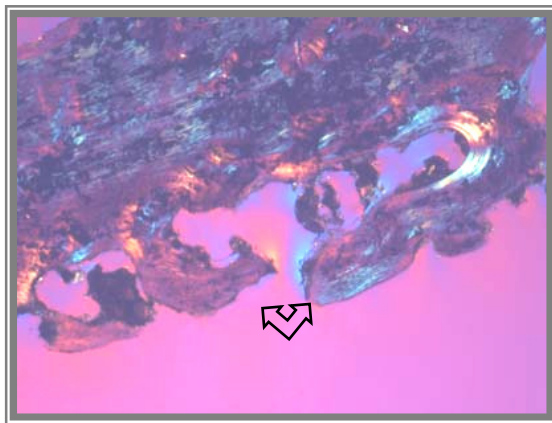
Εικόνα 89α. Πορώδης υπερόστωση

Περαχώρα, κρ.6, οφρυνικό πέταλο, πάχος τομής 50μ, X25. Παρατηρείται λύση και περιοχή αιμοφόρου αγγείου, πιθανά *intra vitam*. Αλλαγή στην ανάπτυξη των ινών κολλαγόνου, κυματοειδής προσανατολισμός, πιθανή αντίδραση του αγγείου και της περιοχής του κυματοειδούς μορφότυπου. Δύσκολη διάγνωση και προχωρημένη διαγένεση (εικ. 90). Στην τομή των 70μ, X25, διακρίνεται περιοχή του αιμοφόρου αγγείου και *post mortem*

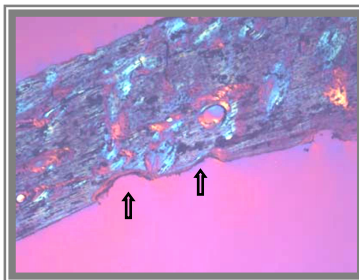
λύση με στρογγυλλευμένες απολήξεις, *intra vitam* δομή που έχει αλλοιωθεί από διαγένεση, δύσκολη διάγνωση (εικ. 91, 92). Σε X100 close up, διακρίνεται το εμπύεστο αποτύπωμα του αιμοφόρου αγγείου και ο κυματοειδής σχηματισμός των ινών κολλαγόνου στην περιοχή (εικ. 93). Δύσκολη η εκτίμηση της σχέσης του αιμοφόρου αγγείου και της λύσης των ινών, ασαφή στοιχεία *intra vitam* και *post mortem* λύσεων.



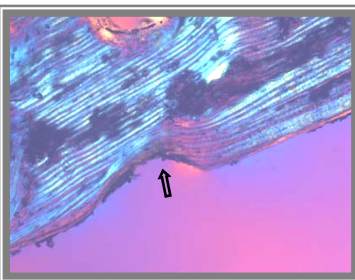
Εικόνα 90. Καμπύλωση ινών, διαγένεση, X25



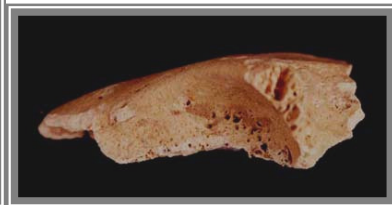
Εικόνα 91. *Intra vitam* δομή, X25



Εικόνα 92. Αγγεία, X25

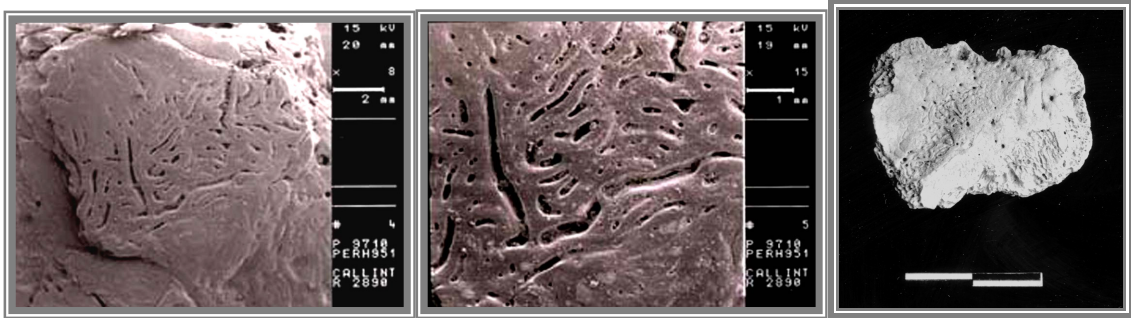


Εικόνα 93. Pressure atrophy, X50



Εικόνα 93α. Cribra orbitalia

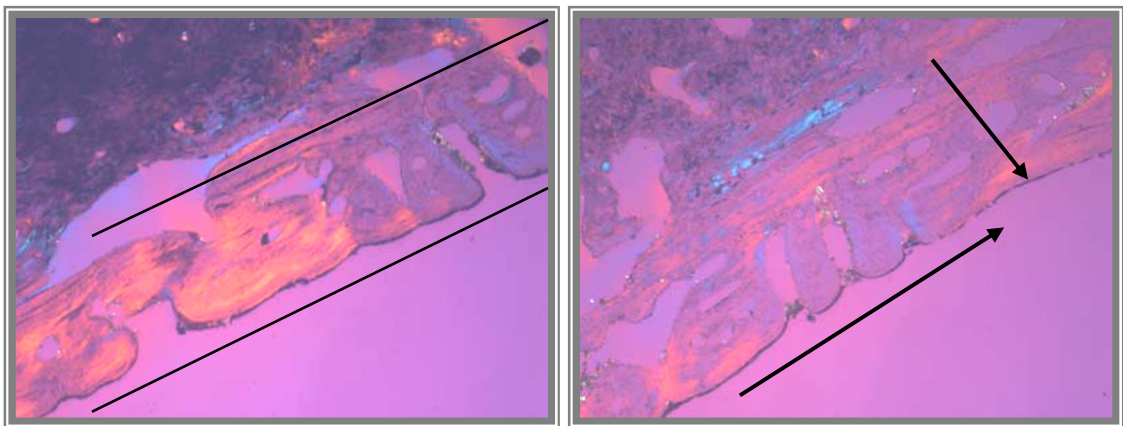
Περαχώρα, κρ.7, πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα παρατηρούνται έντονα διαμορφωμένες γλωσσόμορφες δομές σε περιοχές με εμπύεση, σαφής εικόνα φλεγμονωδών υπολειμμάτων με στοιχεία μορφότυπου φυματιώδους μηνιγγίτιδας (εικ. 94-97). Σε μεγέθυνση X100, η περιοχή των ανωτέρω δομών, με έντονη περιοχή εντυπωμάτων από πίεση-pressure atrophy (εικ. 96). Διακρίνεται η ίδια περιοχή με τις δομές σε εξέλιξη (εικ. 95). Στην τομή των 70μ, X25 διακρίνεται η ίδια περιοχή με τις φλεγμονώδεις λύσεις έντονου βαθμού σε close up (εικ. 95, 96).



Εικόνα 94. Αγγειογένεση

Εικόνα 95. Σε μεγέθυνση

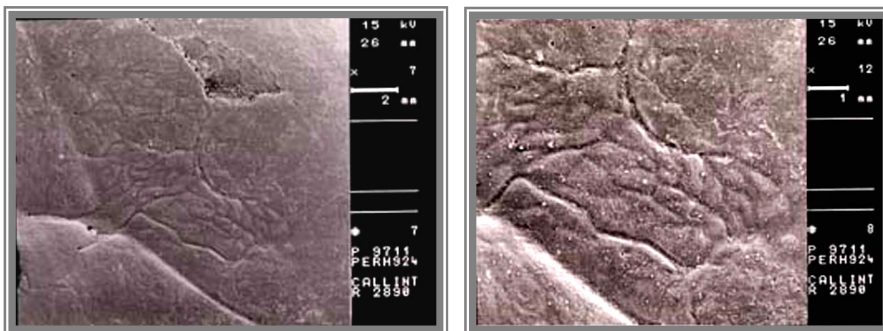
Εικόνα 95α. Οστεολύσεις



Εικόνα 96. Στρώμα φλεγμονής, X100

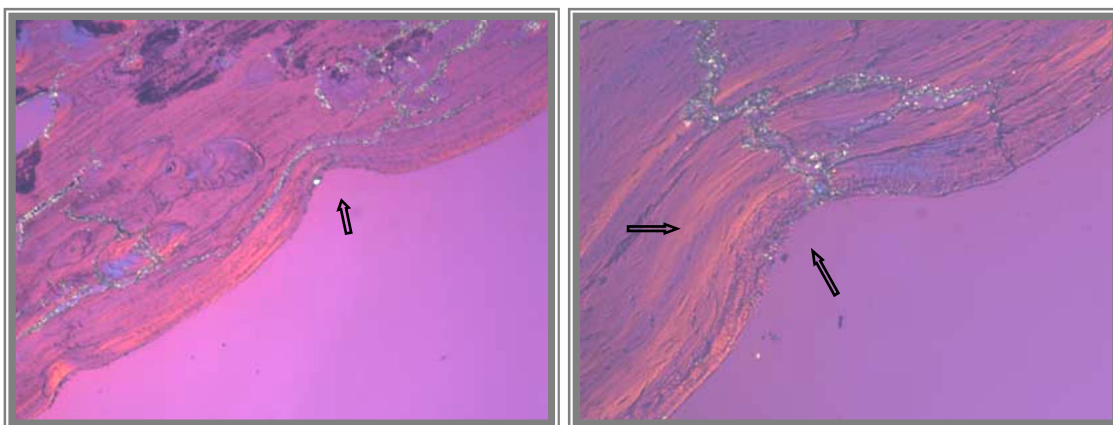
Εικόνα 97. Οι δομές σε εξέλιξη, ανάπτυξη X50

Περαχώρα, κρ.8 (εικ. 103α), πάχος τομής 50μ, X100. Στην έσω τράπεζα διακρίνεται αιμοφόρο αγγείο, περιοχή με εμπύεστο αποτύπωμα και κυματοειδής σχηματισμός ινών κολλαγόνου (εικ. 98-101). Εντοπίζεται άλλη περιοχή εμπύεστου αποτυπώματος, δομή που προσομοιάζει με πορότητα (εικ. 102, 103). Στη διπλή και σε μικρό τμήμα της έσω τράπεζας παρατηρούνται κάποιες περιοχές με πυκνότητα, πάχυνση και σκλήρυνση (εικ. 102, 103). Στην τομή των 70μ, X25 στη διπλή παρατηρείται πύκνωση δομής (εικ. 103). Φλεγμονώδης αντίδραση μήγγγγας και υποψία για φυματιώδη λεπτομηνιγγίτιδα.

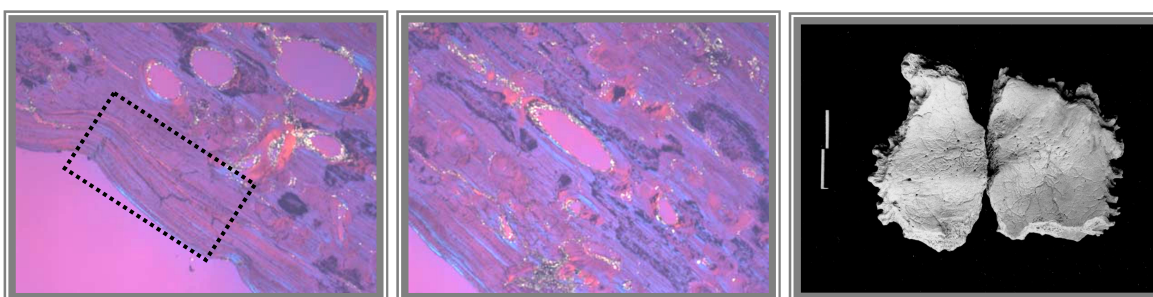


Εικόνα 98. Αγγειογένεση

Εικόνα 99. Αγγειογένεση σε μεγέθυνση

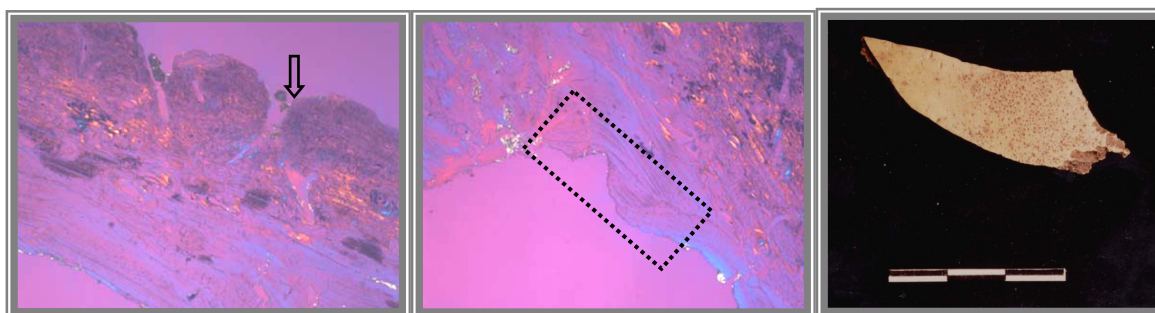


Εικόνα 100. Καμπύλωση, εμπιέσεις, X25 **Εικόνα 101.** Καμπύλωση ελασμάτων, X100



Εικόνα 102. Πάχυνση, X25 **Εικόνα 103.** Σκλήρυνση, X50 **Εικόνα 103a.** Οστεολύσεις

Περαχώρα, κρ.9, βρεγματικό (εικ. 105α), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έξω τράπεζα διακρίνεται αυλός αιμοφόρου αγγείου προσβαλλόμενος από διαγένεση (εικ. 104). Η έσω τράπεζα αναπτύσσει πολύ λεπτή δομή, δύσκολη διάγνωση. Οι εμπιέσεις είναι φυσιολογικές, όμως διαφαίνεται διαδικασία εναπόθεσης οστού άνευ στοιχείων φλεγμονώδους αντίδρασης (εικ. 105).



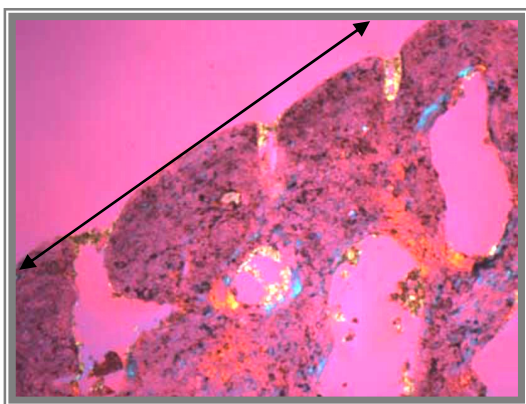
Εικόνα 104. Αυλός, X25

Εικόνα 105. Εμπιέσεις, νέο οστό, X25

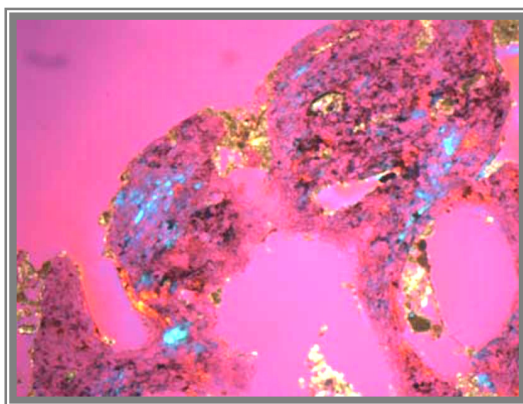
Εικόνα 105a. Π.υ

Περαχώρα, κρ.10, βρεγματικό (εικ. 109, 109α), πάχος τομής 70μ, X25. Στη έξω τράπεζα αναγνωρίζεται περιοχή ανάπλασης, στοιχεία επουλωτικής διαδικασίας αναιμίας (εικ. 106,

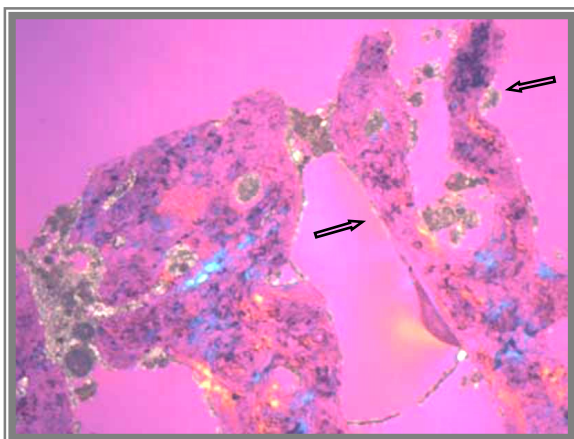
107, 108). Λεπτές παράλληλες δοκίδες διπλός, επέκταση προς την έξω τράπεζα και υπερτροφία με ιστολογική εικόνα αναιμίας σε στάδιο επούλωσης.



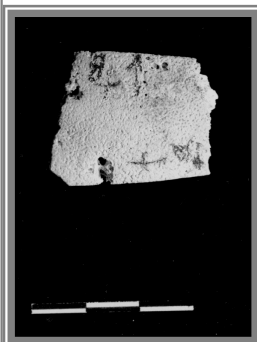
Εικόνα 106. Ανάπλαση έξω τράπεζας, X25



Εικόνα 107. closeup, X100



Εικόνα 108. Λεπτές παράλληλες δοκίδες, X25

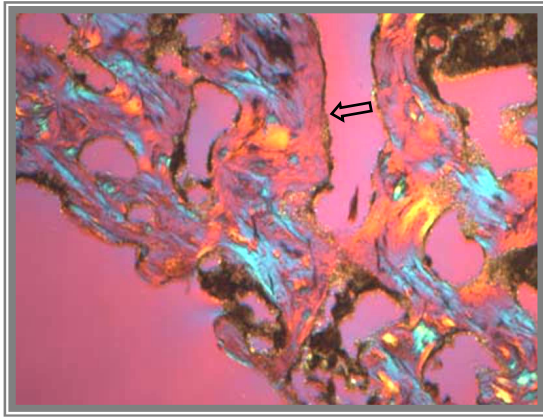


Εικόνα 109. π.υ.π.

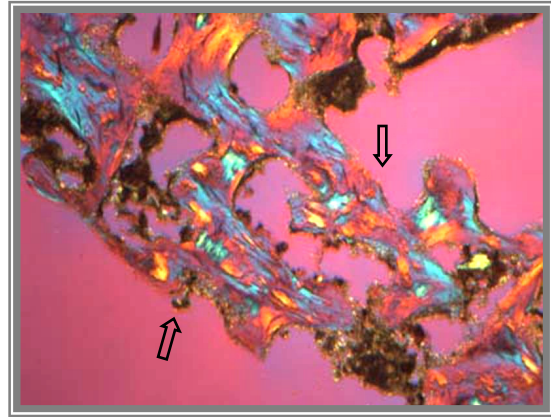


Εικόνα 109α. Διπλόη

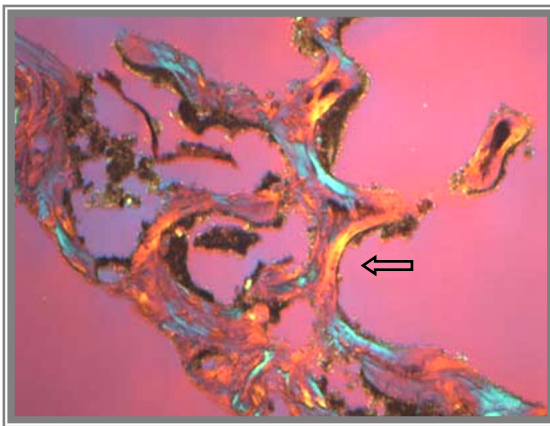
Περαχώρα, κρ.13 οφρυικό (εικ. 113), πάχος τομής 50μ, X25. Παρατηρείται περιοχή με λέπτυνση δοκίδων, διαγένεση και διπλόη με αλλοιωμένη δομή (εικ. 110, 111) και στην τομή των 70μ (εικ. 112). Στην ίδια περιοχή διακρίνεται κανάλι που διαπερνά την οφρυική οροφή, ενώ παρατηρείται δυστροφική διπλόη και διαγένεση, με περιοχή μικρών δοκίδων (εικ. 110). Η δυστροφική διπλόη αποτελεί, εκτός από στοιχείο φλεγμονής, και χαρακτηριστικό μεταβολικής δυσλειτουργίας, λόγω παθολογικής φυσιολογίας ή/και διατροφικής ανεπάρκειας. Πιθανά πρόκειται για υπολείμματα από φλεγμονώδες επεισόδιο.



Εικόνα 110. Κανάλι, δυστροφική διπλόη, X25



Εικόνα 111. Αλλοίωση δομών, X25

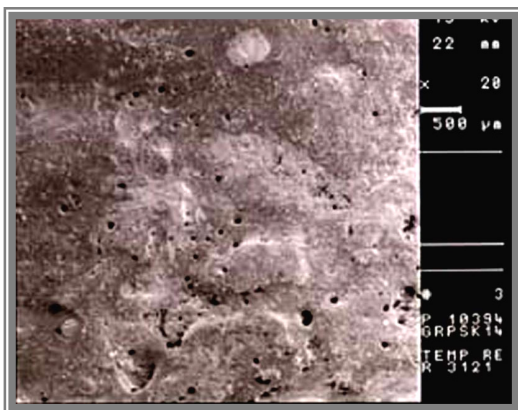


Εικόνα 112. Λέπτυνση δοκίδων, X25

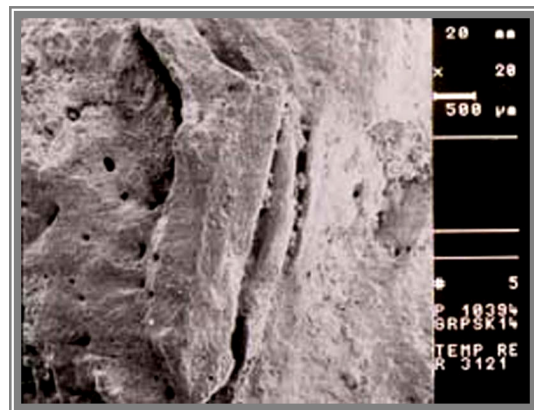


Εικόνα 113. Cribra orbitalia

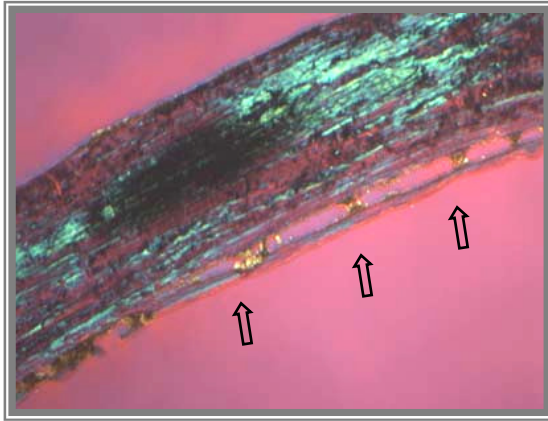
Περαχώρα, κρ.14α κροταφικό (εικ. 118, 119), πάχος τομής 70μ, X25. Στην εξέταση με ΣΕΜ και στις ιστολογικές τομές διακρίνεται η έσω τράπεζα με την περιοχή του αιμορραγικού επεισοδίου (εικ. 116, 117, 116-114, 115). Εμφανής η διαγένεση στην έξω τράπεζα, μακροσκοπικά διακριτή ως πορότητα.



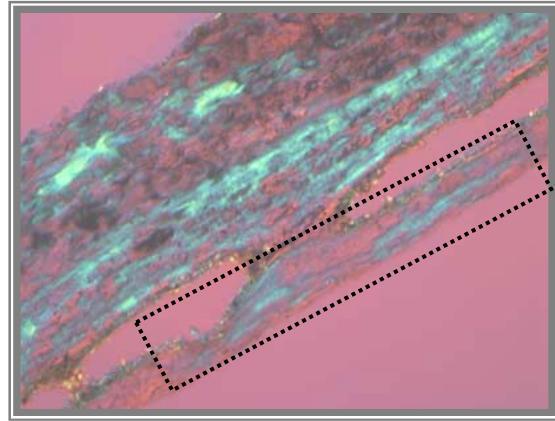
Εικόνα 114. Διαγένεση, νέο οστό



Εικόνα 115. Διαγένεση ως πορότητα



Εικόνα 116. Ζώνη νέου οστού, X25



Εικόνα 117. Νέο οστό, close up, X100

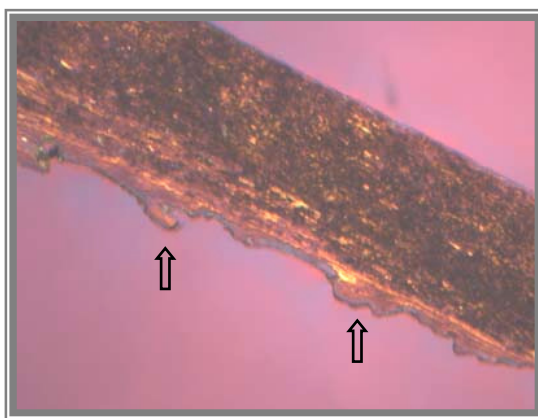


Εικόνα 118. Νησίδες νέου οστού

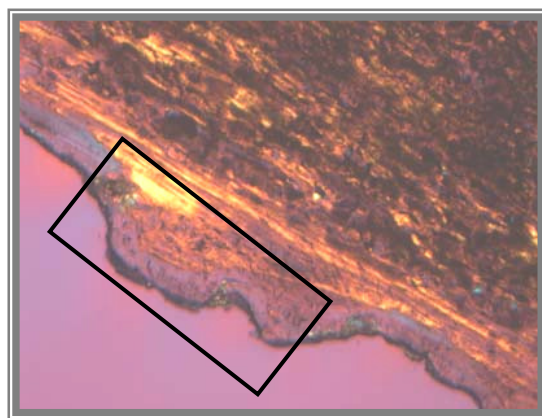


Εικόνα 119. Πρωτογενές οστό, Close up

Περαχώρα, κρ.14β κροταφικό, πάχος τομής 70μ, X25. Διακρίνεται η περιοχή των υπολειμμάτων της άνω δομής (εικ. 120) με την ίδια περιοχή, close up, X100 (εικ. 121). Δύσκολα εκτιμάται η διάγνωση σε αυτή την περιοχή. Πιθανά υπολείμματα αιμορραγίας με δευτερογενή φλεγμονή.



Εικόνα 120. Intra vitam δομή, X25

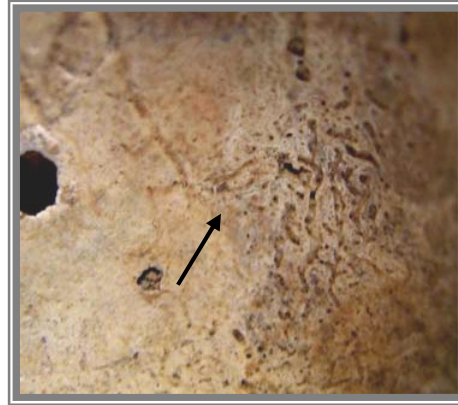


Εικόνα 121. Close up, X100

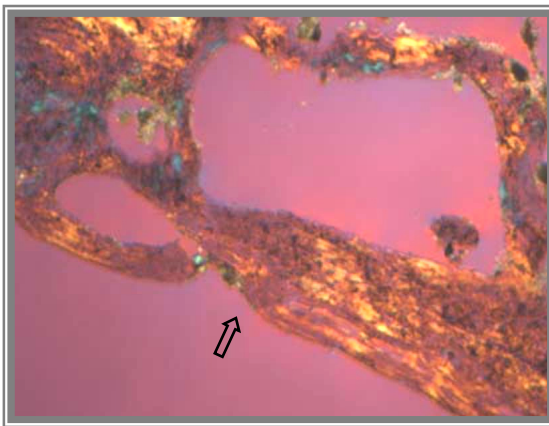
Περαχώρα, κρ.15 οφρυνικό πέταλο (εικ. 122, 123), πάχος τομής 50μ, X25. Διακρίνεται το πέταλο και εμπύεστη περιοχή intra vitam, με τα ελάσματα να αναπτύσσονται περιφερειακά (εικ. 125). Το ίδιο σχήμα σε close up, X100 με τα ελάσματα να ανοίγουν από τη λύση (εικ. 124, 125). Παρατηρείται δομή σε σχήμα πλάκας, δύσκολη διάγνωση (εικ. 125). Στην τομή των 70μ, X25, παρατηρείται περιοχή με οπές, όχι τυπικό χαρακτηριστικό σκορβούτου αλλά είναι πιθανή διάγνωση (εικ. 124).



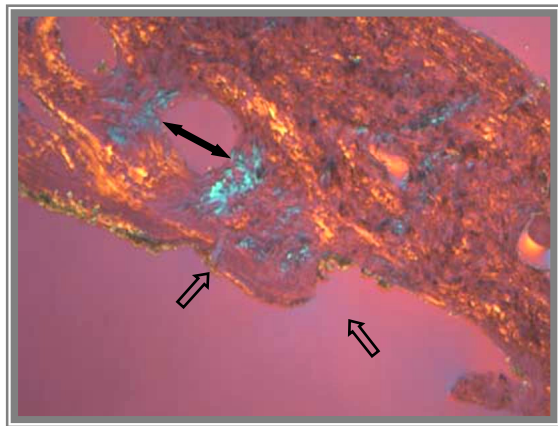
Εικónα 122. Cribra orbitalia



Εικónα 123. close up



Εικónα 124. Δομή πλάκας, οπές, X25

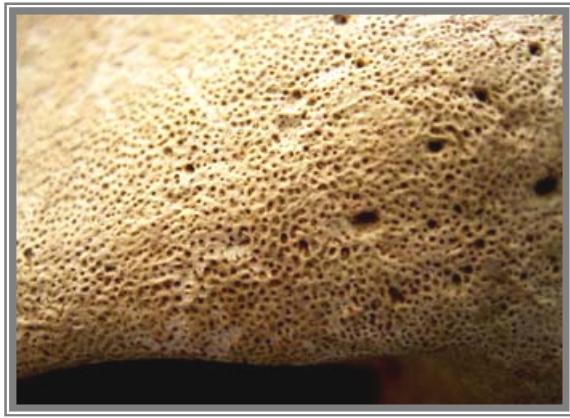


Εικónα 125. Περιφερική ανάπτυξη ινών, X25

Περαχώρα, κρ.15, μετωπικό (εικ. 127), πάχος τομής 70μ, X25. Στην έξω τράπεζα το άνω τμήμα της διπλούς δείχνει αλλαγή στη δομή των δοκίδων και σοβαρή διαγένεση στη διπλόη και στην έξω τράπεζα (εικ. 126). Δύσκολη είναι η ακριβής διάγνωση αλλά πρόκειται για intra vitam λύση. Μακροσκοπικά η πορότητα αναπτύσσεται με σοβαρή διάτρηση στο φλοιώδες οστό, πιθανά δομή σκορβούτου ή/και φλεγμονής σε εξέλιξη (εικ. 127).

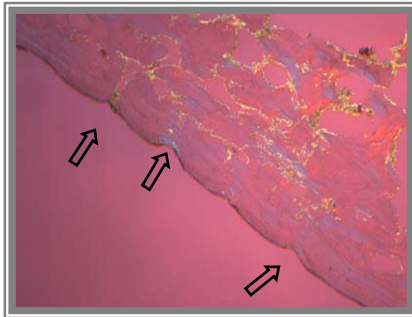


Εικόνα 126. Διαγένεση, intra vitam X25



Εικόνα 127. Σοβαρή πορότητα

Περαχώρα, κρ.16, βρεγματικό (εικ. 129, 129α) 70μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνονται ήπιες εμπίεσεις αιμοφόρων αγγείων (εικ. 128), ως αγγειογένεση με διαγένεση στην έξω.



Εικόνα 128. Εμπίεσεις, X25

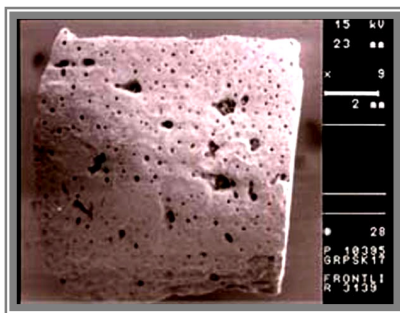


Εικόνα 129. Οστεολύσεις

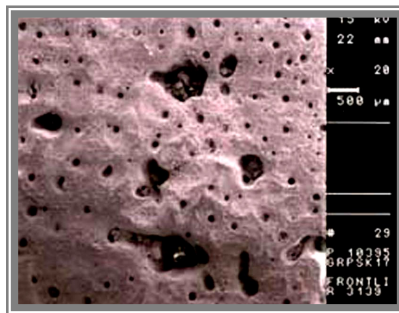


Εικόνα 129α. Διαγένεση

Περαχώρα, κρ.17α, μετωπικό/υπερόφρνο (εικ. 132), πάχος τομής 70μ, X25. Αναγνωρίζεται περιοχή που διαπερνά αιμοφόρο αγγείο (εικ. 133).



Εικόνα 130. Υπεραγγείωση

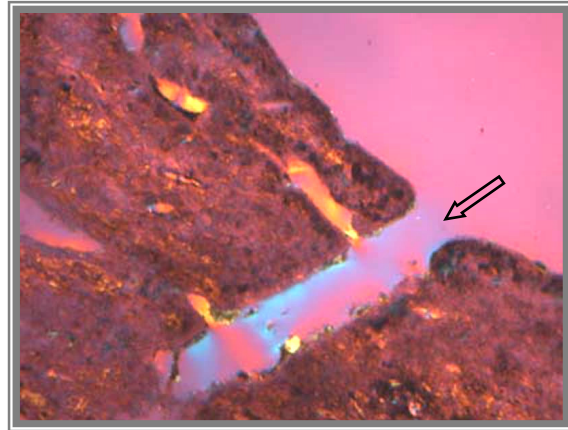


Εικόνα 131. Σε μεγέθυνση

Περαχώρα, κρ.17β μετωπικό υπερóφρνο (έσω τράπεζα) πάχος τομής 50μ, X25. Διακρίνεται περιοχή μεγάλου αυλού και στην τομή των 70μ περιοχές αιμοφόρων αγγείων και υπεραγγείωση (εικ. 130, 131, 133).

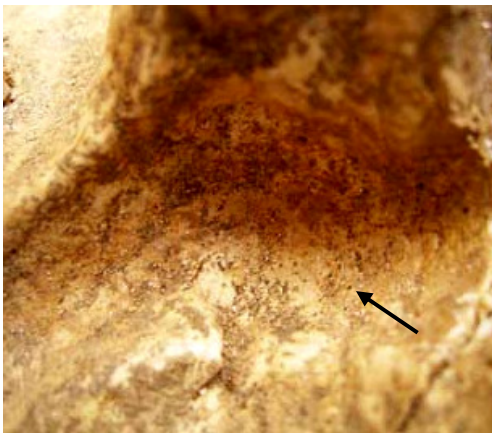


Εικόνα 132. Οστεολύσεις

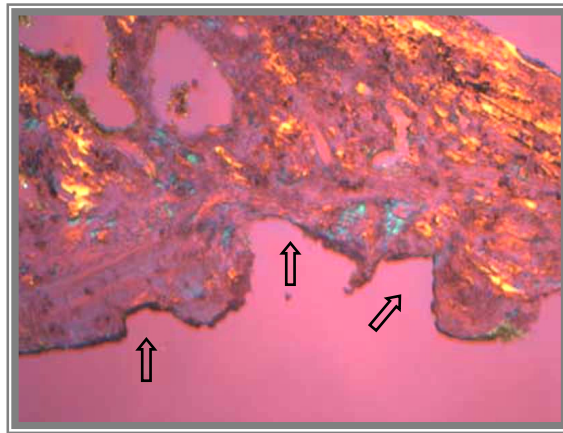


Εικόνα 133. Αυλός αγγείου, X25

Περαχώρα, κρ.19 ινιακό (εικ. 134), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα παρατηρείται η γλωσσόμορφη δομή, ενώ το αρχικό στρώμα έχει καταστραφεί. Αναγνωρίζεται αντίδραση οστού, X100. Πιθανό φαινόμενο fovea granularis, φυσιολογική μορφολογία σε στάδιο ανάπτυξης. Στην τομή των 70μ και σε X100 παρατηρείται όμοια *intra vitam* δομή στην έξω και έσω τράπεζα, το fovea granularis (εικ. 135).



Εικόνα 134. Οστεολύσεις

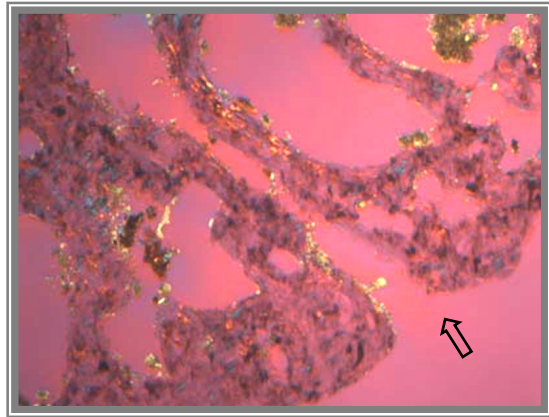


Εικόνα 135. Fovea granularis, X100

Περαχώρα, κρ.20 ινιακό (εικ. 136), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έξω τράπεζα φαίνεται διάυλος αιμοφόρου αγγείου και διαγένεση. Στην τομή των 70μ, X25, στην έσω τράπεζα, διακρίνεται το κανάλι με διαγενετικά στοιχεία και δεύτερο κανάλι αγγείου με διαγενετικές αλλοιώσεις (εικ. 137). Λόγω διαγένεσης δεν διακρίνεται περιοχή αναρρόφησης ή βοθρία Howship. Πιθανά υπολείμματα φλεγμονώδους εξέλιξης.



Εικόνα 136. Παθολογική πορότητα



Εικόνα 137. Κανάλι αιμοφόρου αγγείου, X25

Περαχώρα, κρ.21α βρεγματικό (εικ.138), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνεται αιμοφόρο αγγείο *intra vitam*, *post mortem* λύση των ελασμάτων, δύο αιμοφόρα αγγεία και κυματοειδής σχηματισμός των ελασματικών μεμβρανών (εικ. 140,141, 141α). Σε άλλη περιοχή παρατηρούνται άλλα τέσσερα αιμοφόρα αγγεία, ένα με στοιχεία διαγενετικά. Στην τομή των 70μ, X25 διακρίνεται αιμοφόρο αγγείο κατεστραμμένο από διαγένεση (εικ. 141).

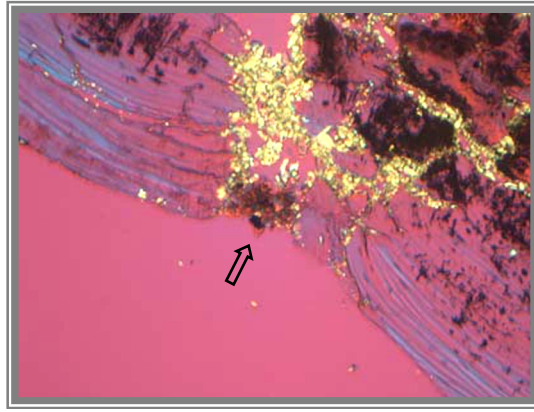
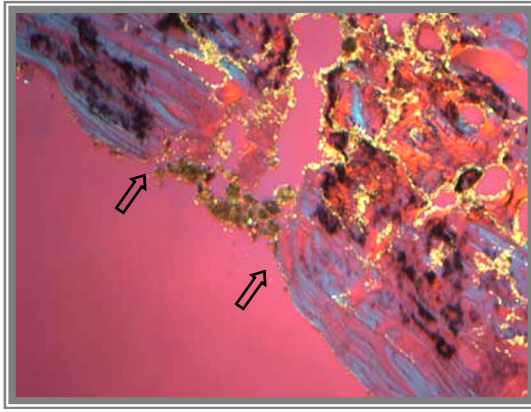
Περαχώρα, κρ.21β, βρεγματικό (εικ. 139), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έξω τράπεζα παρατηρείται κανάλι, πιθανά *post mortem* και αιμοφόρο αγγείο με το άνοιγμα του αυλού (εικ. 141β, 141γ). Δύσκολη διάγνωση καθότι το αγγείο διαγράφεται ασθενώς και με διαγενετικές αλλοιώσεις, σε *close up*, X100 (εικ.). Στην έσω τράπεζα παρατηρούνται αιμοφόρα αγγεία *intra vitam*, αιμοφόρα αγγεία με τη δομή των κυματοειδών ελασμάτων και λείες απολήξεις με διαγενετικά στοιχεία (εικ. 140, 141). Στην τομή των 70μ, X25, στην έσω τράπεζα και διπλόη παρατηρούνται κρυσταλλικές αποθέσεις και διαδικασία κρυσταλλοποίησης (εικ. 141, 141δ), εμπύστες αποτυπώσεις και αιμοφόρα αγγεία με τις κυματοειδείς ελασματικές μεμβράνες (εικ. 141).



Εικόνα 138. Οστεολύσεις



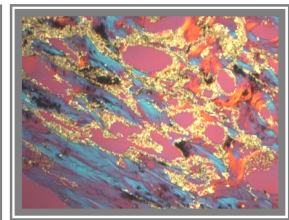
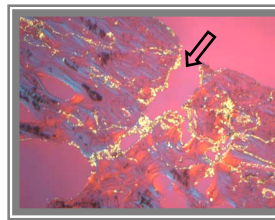
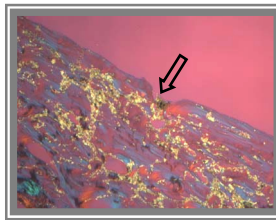
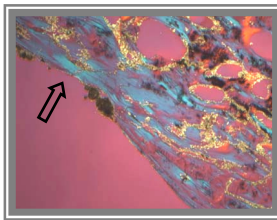
Εικόνα 139. Οστεολύσεις



Εικόνα 140. Αυλός, καμπύλωση, X25

Εικόνα 141. Αγγείο, κρυσταλλοποίηση, X25

X25



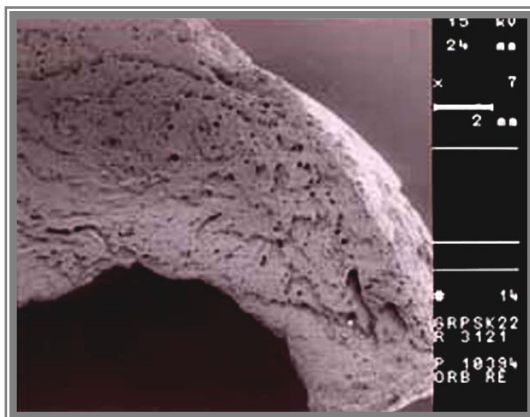
Εικόνα 141α. Αγγεία

Εικόνα 141β. Αγγείο

Εικόνα 141γ. Αυλός

Εικόνα 141δ. Κρύσταλλοι

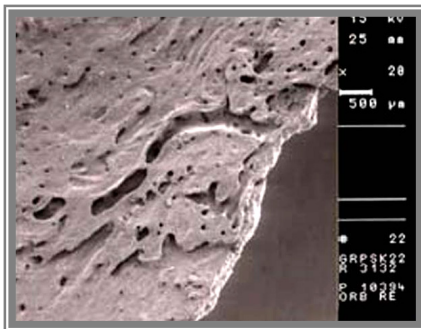
Περαχώρα, κρ.22 οφρυνικό πέταλο (εικ. 145α), πάχος τομής 70μ, X25. Διακρίνεται το πέταλο με περιοχές εναπόθεσης νέου οστού σε επίπεδα από αιμορραγικό επεισόδιο (εικ. 142-145), με κατεύθυνση προς τα άνω. Στη γενική άποψη διακρίνονται υπολείμματα της δομής στη διπλή με διερχόμενο κανάλι αιμοφόρου αγγείου στο πρόσθιο άκρο, εάν στραφεί το πλάνο κατά 90 μοίρες (εικ. 146, 147). Χαρακτηριστικά υπολείμματα αιμορραγικού επεισοδίου σε ανάπλαση.



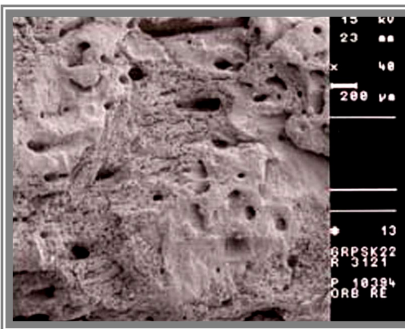
Εικόνα 142. Νέο οστό



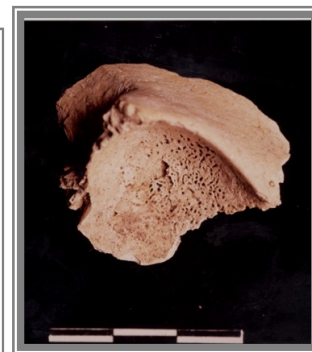
Εικόνα 143. Σε μεγέθυνση



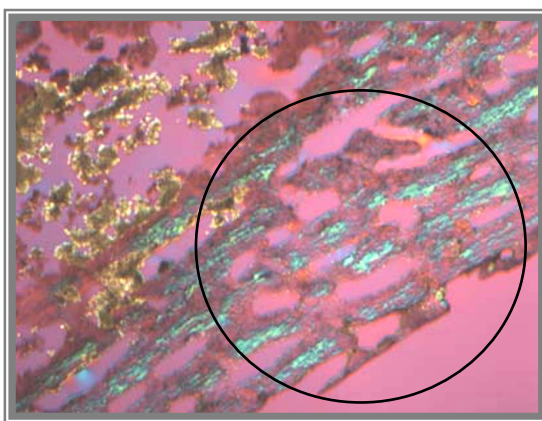
Εικόνα 144. Νέο οστό



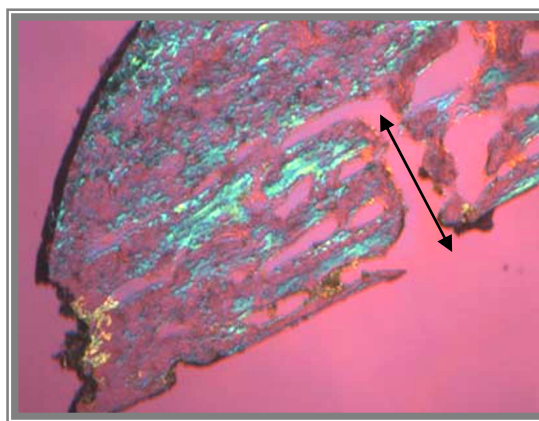
Εικόνα 145. Δικτυωτό νέο οστό



Εικόνα 145a. Cribra orbitalia



Εικόνα 146. Νέο οστό, ανάπλαση X25



Εικόνα 147. Η δομή, το κανάλι, στροφή 90⁰

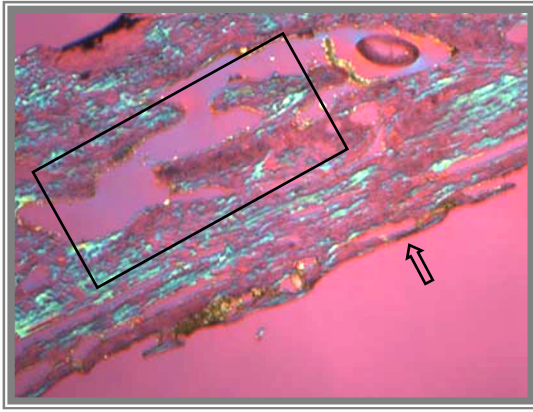
Περαχώρα, κρ.22 μετωπικό (εικ. 148, 149), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα παρατηρείται ασυνήθιστη δομή διπλής και έντονη διαγένεση (εικ. 150, 151). Επίσης αναγνωρίζεται νέα δομή οστού με διαγένεση και η μορφή των πλακών όπως εκφράζονται στη μηνιγγίτιδα και η οποία αναπτύσσεται περαιτέρω (εικ. 152, 153). Φαίνεται δύσκολη η ακριβής διάγνωση, πιθανά μηνιγγική αντίδραση ή/και ραχίτις ή/και σκορβούτο.



Εικόνα 148. Οστεολύσεις



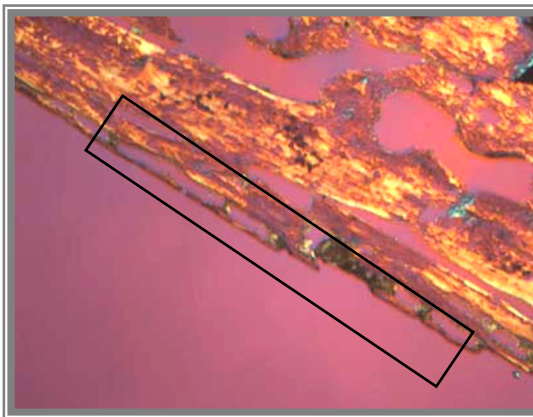
Εικόνα 149. Υπεραγγείωση



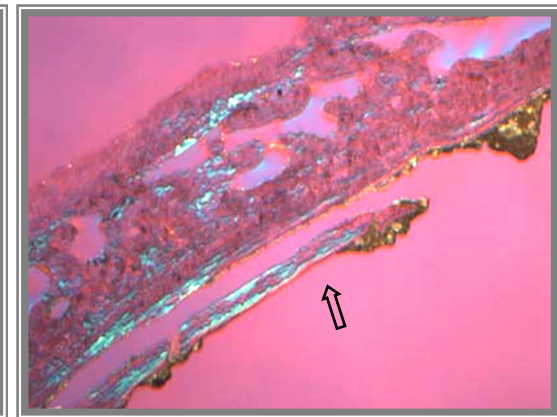
Εικόνα 150. Αλλοίωση διπλής, X25



Εικόνα 151. Διπλή, διαγένεση, X25



Εικόνα 152. Δομή πλακών, X25

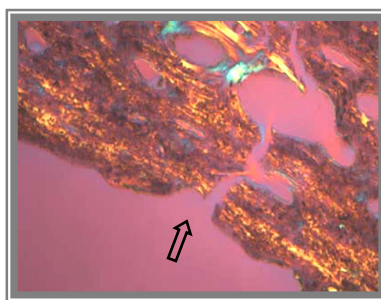


Εικόνα 153. Ζώνη οστού αντίδρασης, X25

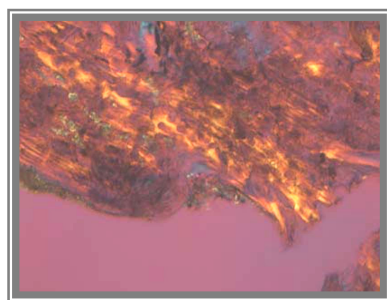
Περαχώρα, κρ.22 ινιακό (εικ. 154), πάχος τομής 70μ, X25. Διακρίνεται η έσω τράπεζα με περιοχή intra vitam οπής και τα ελάσματα σε περιστροφή (εικ. 155) και διαγένεση σε close up, X100 (εικ. 156). Δύσκολη διάγνωση λόγω διαγένεσης.



Εικόνα 154. Λύσεις



Εικόνα 155. Intra vitam στοιχείο, X25



Εικόνα 156. Close up, X100

Περαχώρα, κρ.23, ινιακό (εικ. 157, 158), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνονται αβαθείς εμπιέσεις, πιθανά διαγένεσης, και διερχόμενο αιμοφόρο αγγείο (εικ.

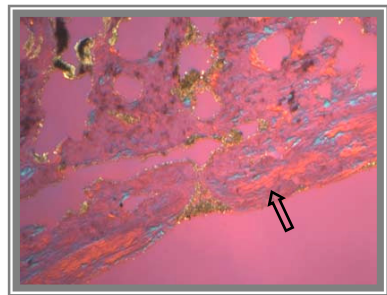
159, 160). Δύσκολη είναι η εκτίμηση εάν είναι *intra vitam* ή *post mortem*. Στη διπλόη παρατηρείται περιοχή πάχυνσης, πυκνή περιοχή στο κεντρικό τμήμα, μη φυσιολογική δομή (εικ. 160, 162). Δύσκολη διάγνωση. Στην τομή των 70μ, άλλο αιμοφόρο αγγείο φαίνεται να είναι *intra vitam*, ενώ επίσης διακρίνονται δύο *intra vitam* αιμοφόρα αγγεία και ένα *post mortem* (εικ. 161). Εμφανής είναι ο διάυλος του αιμοφόρου αγγείου που διαπερνά τη διπλόη αλλά η διατήρηση είναι φτωχή (εικ. 162).



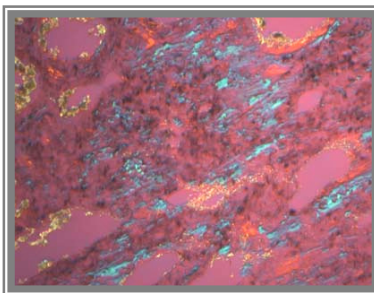
Εικόνα 157. Πορότητα



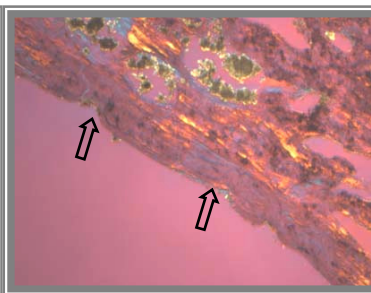
Εικόνα 158. Λύσεις



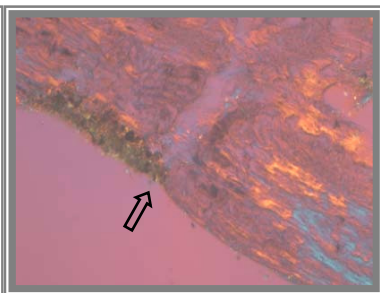
Εικόνα 159. Εμπιέσεις, X25



Εικόνα 160. Διπλόη, X25



Εικόνα 161. Αγγεία, X25

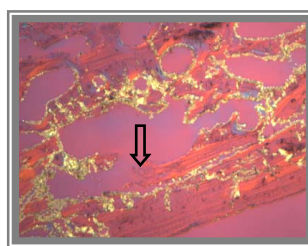


Εικόνα 162. Αυλός, διπλόη, X25

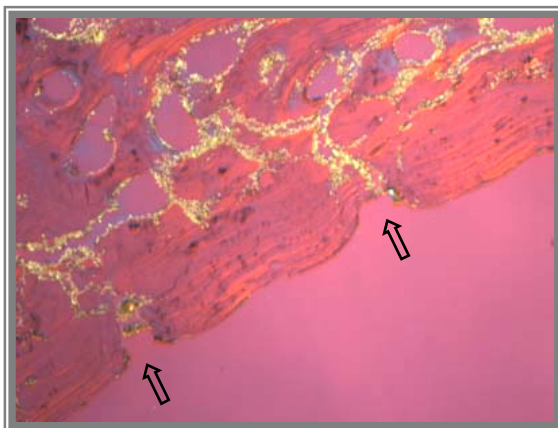
Περαχώρα, κρ.24 βρεγματικό (εικ. 163), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνεται περιοχή έναρξης απολιθωματοποίησης-ορυκτοποίησης και σε X100 με κρυστάλλους και διαγενετικά στοιχεία (εικ. 166). Διακρίνεται αυλός αιμοφόρου αγγείου, *intra vitam* άνοιγμα, κατεύθυνση των ελασματικών μεμβρανών ενδεικτική της *intra vitam* παθολογικής βλάβης (εικ. 164, 165). Αναγνωρίζονται εμπιέσεις αιμοφόρων αγγείων (εικ. 165). Πιθανά πρόκειται για υπολείμματα φλεγμονώδους επεισοδίου.



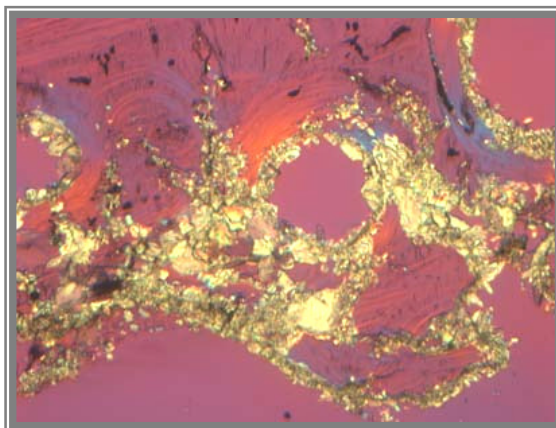
Εικόνα 163. Λύσεις ενδοκράνιου



Εικόνα 164. *Intra vitam* στοιχεία, X25



Εικόνα 165. Εμπιέσεις αγγείων, X25

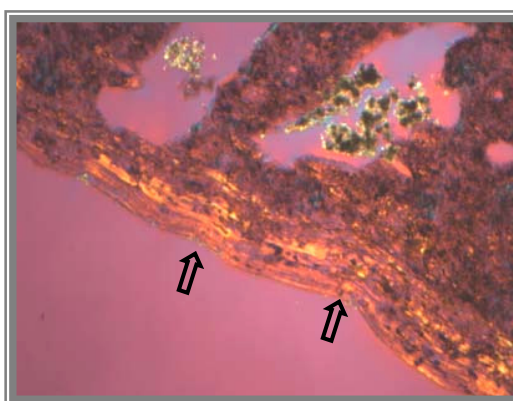


Εικόνα 166. Κρυσταλλοποίηση, X100

Περαχώρα, κρ.25 μετωπικό (εικ. 167), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνεται περιοχή με δύο αιμοφόρα αγγεία, λύση και δομή καμπύλου σχηματισμού, στοιχείο *intra vitam*. Παρατηρείται περιοχή με τρία εμπιέστα αποτυπώματα και στην τομή των 70μ περιοχή με αποτυπώσεις αιμοφόρων αγγείων (εικ. 168).



Εικόνα 167. Λύσεις ενδοκράνιου



Εικόνα 168. Εμπιέσεις, καμπύλωση, X25

Περαχώρα, κρ.26 ινιακό (εικ. 169, 170, 171), πάχος τομής 50μ, X25. Η διπλή δείχνει ανοργάνωτη με περιοχές πάχυνσης και πυκνότητας, δύσκολη η διάγνωση (εικ. 172, 173, 174). Παρατηρείται και στην τομή των 70μ περιοχή με εμπιέστο αποτύπωμα αιμοφόρου αγγείου και προχωρημένη διαγένεση (εικ. 172). Δύσκολη η εκτίμηση εάν είναι *intra vitam*, πιθανά πρόκειται για παθολογικό εύρημα. Διακρίνεται κανάλι αιμοφόρου αγγείου, πιθανά *intra vitam*, αλλά η διαγένεση εμποδίζει τη διάγνωση. Στην διπλή διακρίνεται διαδικασία επούλωσης τραύματος (εικ. 173, 174).



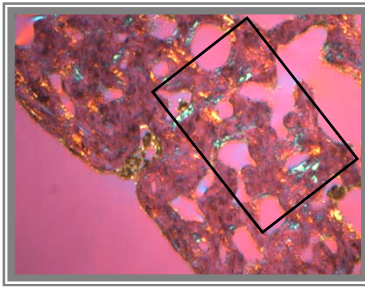
Εικόνα 169. Πορότητα



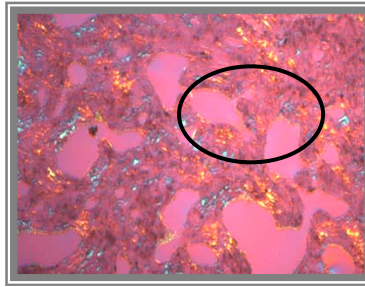
Εικόνα 170. Λύσεις



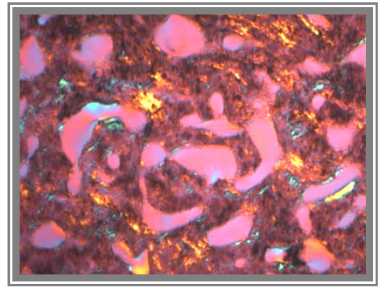
Εικόνα 171. Λύσεις



Εικόνα 172. Διπλόη, X25



Εικόνα 173. Ανάπλαση, X25



Εικόνα 174. Επούλωση, X25

Περαχώρα, κρ.27α ινιακό (εικ. 175-177), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα παρατηρείται πάχυνση της τράπεζας και εμπίστες αποτυπώσεις τεσσάρων αιμοφόρων αγγείων (εικ. 178). Διακρίνεται περιοχή πυκνής διπλόης και σύνολο ομοειδών νησίδων πυκνού οστού, πιθανή μορφολογία επουλωτικής διαδικασίας (εικ. 179). Η εμφάνιση της οριζόντιας ευθυγράμμισης των διαστημάτων της διπλόης αποτελεί ενδιαφέρον στοιχείο, με δύσκολη διάγνωση (εικ. 179). Επιπλέον στην τομή των 70μ, διακρίνονται δύο αιμοφόρα αγγεία και πάχυνση της έσω τράπεζας (εικ. 178). Διακριτό είναι το άνοιγμα από την έσω τράπεζα προς τη διπλόη, με λείο όριο, στοιχείο *intra vitam* ή/και *post mortem*. Διακρίνεται, σε X100, *intra vitam* άνοιγμα, λεία απόληξη στη γωνία της περιοχής με συνοδό στοιχείο τον σχηματισμό των κυματοειδών ελασμάτων και κατεύθυνση προς τα άνω (εικ. 178).

Περαχώρα, κρ.27β ινιακό (εικ. 175-177), πάχος τομής 50μ, X25. Φαίνεται ενδιαφέρουσα δομή διπλόης, με περιοχή κυματοειδών ελασμάτων (εικ. 180, 181). Στην τομή των 70μ εντοπίζεται σαφής ψευδοπαθολογία με *post mortem* διάτρηση. Χαρακτηριστική περιοχή διασπώμενου κολλαγόνου με σημεία καταστροφής λόγω διαγένεσης (εικ. 181). Περιοχή με αιμοφόρα αγγεία και η εικόνα του συστήματος (εικ. 180).



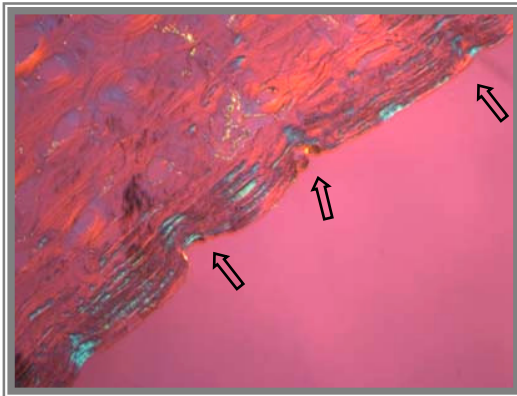
Εικόνα 175. Πορότητα



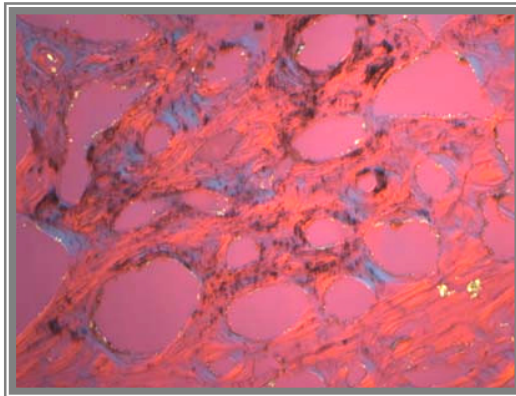
Εικόνα 176. Λύσεις (α)



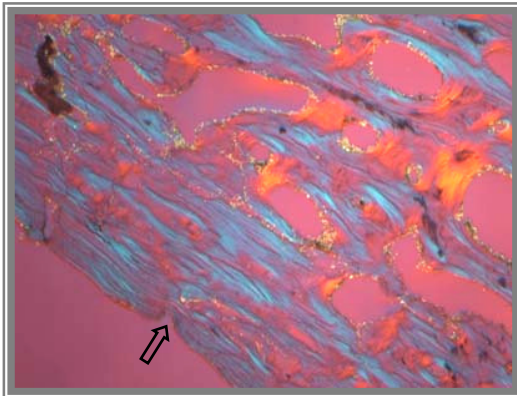
Εικόνα 177. Λύσεις (β)



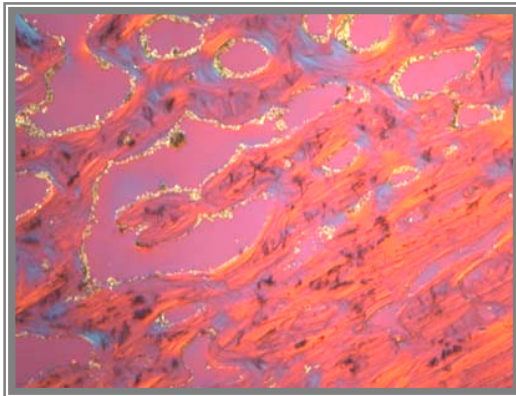
Εικόνα 178. α. Εμπιέσεις, X25



Εικόνα 179. α. Αλλοίωση διπλός, X25



Εικόνα 180. β. Εμπιέσεις, διπλό, X25



Εικόνα 181. β. Διασπώμενο κολλαγόνο, X25

Περαχώρα, κρ.29α, βρεγματικό (εικ. 182, 183), 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνονται αιμοφόρα αγγεία με διαγένεση και διερχόμενο κανάλι (εικ. 187). Διακρίνεται μεγάλης έκτασης περιοχή συμπίεσης, με υπερκείμενη περιοχή αναρρόφησης και αιμοφόρο αγγείο (εικ. 188). Παρατηρείται περιοχή παχέων ελασματικών μεμβρανών που αναπτύσσονται προς το αιμοφόρο αγγείο που εγκλωβίζει κρυσταλλικά υπολείμματα. Στην τομή των 70μ, φαίνεται ότι πιθανά οι δομές των γλωσσόμορφων σχηματισμών δείχνουν αιμορραγικό επεισόδιο και όχι φλεγμονή, μολυσματικής αιτίας αλλά όχι φλεγμονώδους, με πιθανή

διάγνωση την παχυμηνιγγίτιδα (εικ. 189). Σε close up X100 διακρίνεται το ίδιο αιμοφόρο αγγείο και οι δομές των ελασματοειδών μεμβρανών.

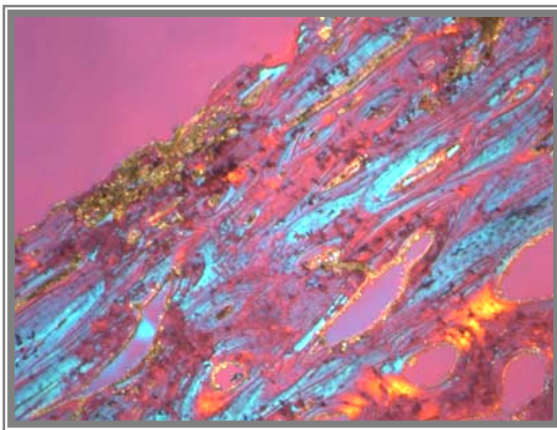
Περαχώρα, κρ.29β, βρεγματικό (εικ. 182, 183), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνεται αιμοφόρο αγγείο, πάχυνση και ανάπλαση, στοιχεία μηνιγγικής αντίδρασης. Διακρίνεται αγγείο που διαπερνά τη διπλή και την έσω τράπεζα με κυματοειδείς ελασματικές μεμβράνες. Στην έξω τράπεζα διακρίνεται post mortem αλλοίωση με καλή διατήρηση κολλαγόνου (εικ. 184, 185). Στην τομή των 70μ αναγνωρίζεται ο γλωσσόμορφος σχηματισμός των μηνιγγικών αντιδράσεων (εικ. 186-189).



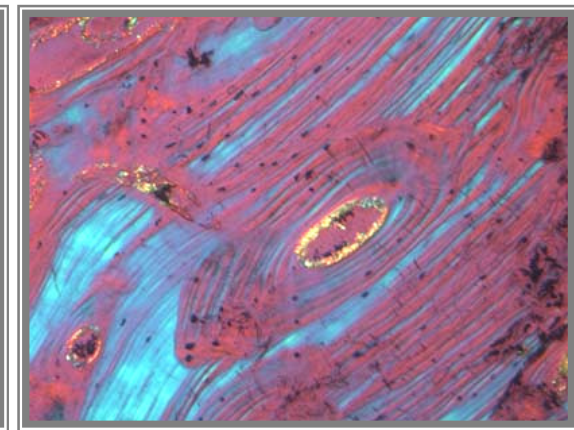
Εικόνα 182. Υπεραγγείωση



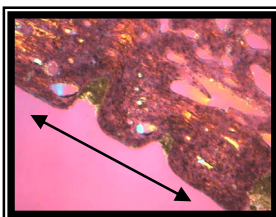
Εικόνα 183. Close up



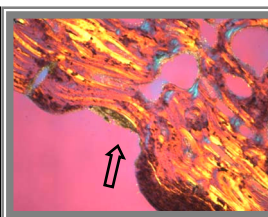
Εικόνα 184. Διαγένεση, X25



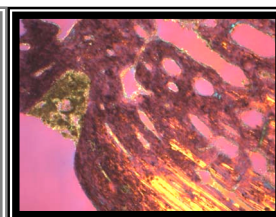
Εικόνα 185. Υγιές κολλαγόνο, X25



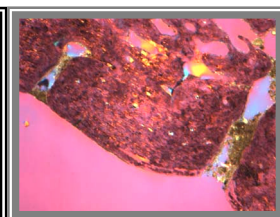
Εικόνα 186. Μηνιγγίτιδα



Εικόνα 187. X100



Εικόνα 188. Επέκταση, X100



Εικόνα 189. X100

Περαχώρα, κρ.30, ζυγωματικό (εικ. 190-192), πάχος τομής 50μ, X25. Διακρίνονται οι δοκίδες και περιοχή αναρρόφησης αλλά όχι βοθρία Howship, πιθανά διαγένεση (εικ. 193, 195). Στη ίδια τομή των 50μ, σε close up X100, δεν φαίνεται οστεοκλαστική δραστηριότητα αλλά μάλλον post mortem στοιχεία (εικ. 194). Ελλείπουν σαφή στοιχεία παθολογίας με πιθανή διαγένεση που έχει διαβρώσει παθολογικές λύσεις φλεγμονής.



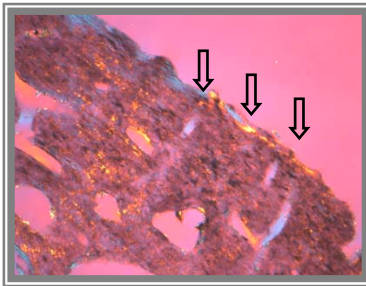
Εικόνα 190. Πορότητα



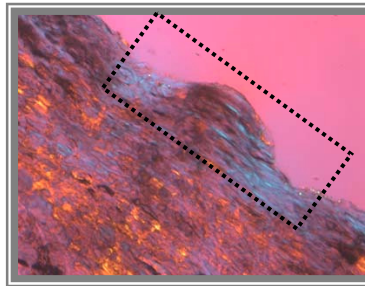
Εικόνα 191. Λύσεις



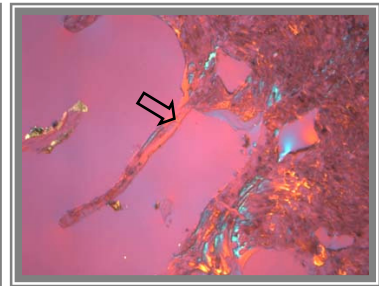
Εικόνα 192. Close up



Εικόνα 193. Intra vitam, X25



Εικόνα 194. Post mortem, X100



Εικόνα 195. Δοκίδες, X25

Περαχώρα, κρ.31 (εικ. 196, 197, 198), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνονται περιοχές με εμπύεση αιμοφόρων αγγείων και κανάλι αγγείου (εικ. 202, 203, 205), ενώ στη διπλή και στην επαφή της με την έσω τράπεζα παρατηρείται περιοχή με αλλοιωμένη δομή (εικ. 204). Διακρίνεται περιοχή ασυνέχειας ελασμάτων λόγω διαγένεσης και αιμοφόρο αγγείο σε X100 (εικ. 205). Στην τομή των 70μ παρατηρείται περιοχή με αποτυπώσεις αγγείων. Πιθανά διαφαίνεται μία κατάσταση έπειτα από φλεγμονώδη διαδικασία αλλά παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη με διαγενετικές αλλοιώσεις που έχουν καταστρέψει τις λύσεις (εικ. 200, 201).



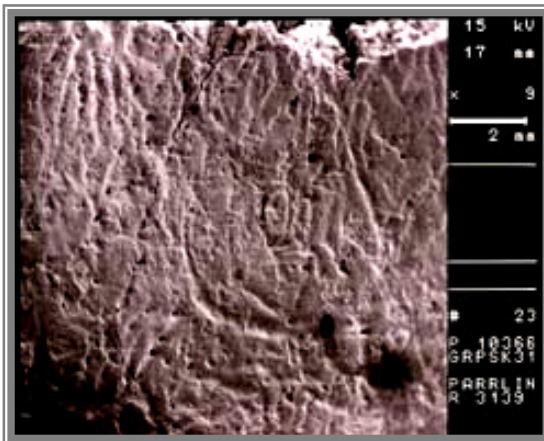
Εικόνα 196. Πορότητα



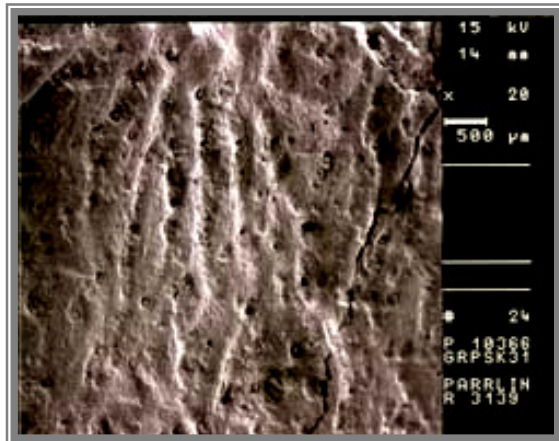
Εικόνα 197. Λύσεις



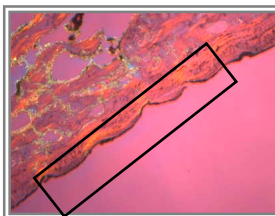
Εικόνα 198. Λύσεις



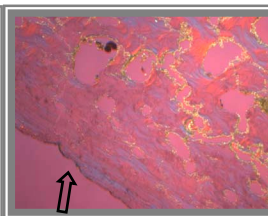
Εικόνα 200. Διαγένεση



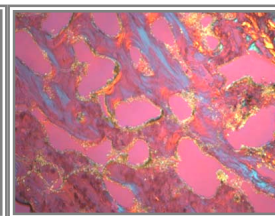
Εικόνα 201. Αγγειογένεση, διαγένεση



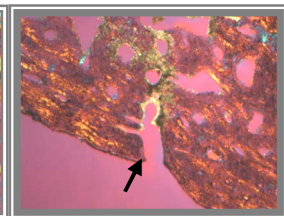
Εικόνα 202. Εμπιέσεις, X25



Εικόνα 203. Αγγείο, X25



Εικόνα 204. Διπλόη, X25



Εικόνα 205. Διαγένεση, X25

Περαχώρα, κρ.32, βρεγματικό (εικ. 206-208), πάχος τομής 70μ, X25. Στην έσω τράπεζα διακρίνεται εμπιέστο αποτύπωμα αιμοφόρου αγγείου, με υπεραγγείωση (εικ. 209).



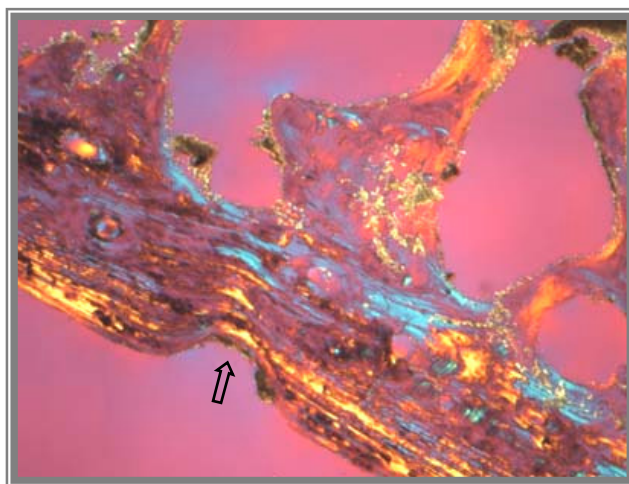
Εικόνα 206. Πορότητα



Εικόνα 207. Λύσεις

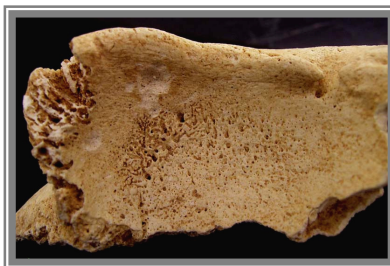


Εικόνα 208. Close up

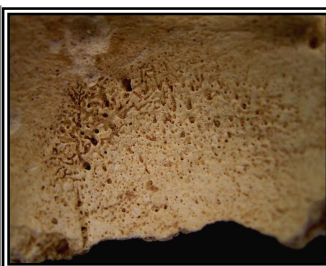


Εικόνα 209. Εμπύση αγγείου, καμπύλωση, X25

Περαχώρα, κρ.37, οφρυνικό πέταλο (εικ. 210-212), πάχος τομής 50μ, X25. Παρατηρούνται λύσεις *intra vitam* με ασυνέχεια και σοβαρού βαθμού διαγένεση (εικ. 214, 215). Στην τομή των 70μ διακρίνεται πάχυνση της διπλούς και λύση μεταξύ πεταλοειδών δομών και διπλούς (εικ. 214). Παρατηρούνται διπλές ελασματικές μεμβράνες, ασυνήθιστο χαρακτηριστικό (εικ. 213). Η ίδια περιοχή εμφανίζει και σοβαρή *post mortem* διάβρωση. Αναγνωρίζονται υπολείμματα φλεγμονωδών λύσεων αλλά ίσως και σκορβούτου, ως διαφορετική διάγνωση.



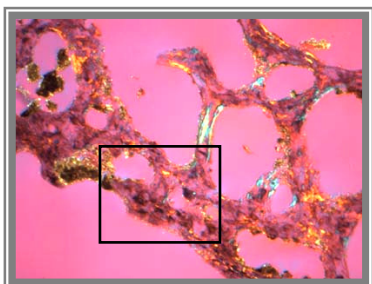
Εικόνα 210.Cribra orbitalia



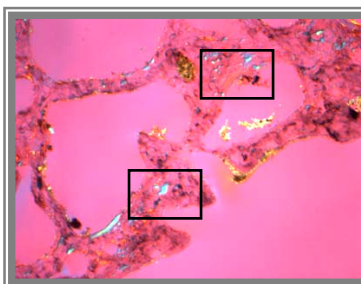
Εικόνα 211. Close up



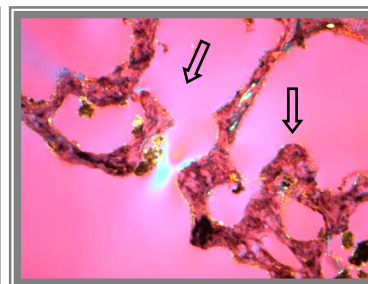
Εικόνα 212. Close up



Εικόνα 213. Διπλά ελάσματα, X25

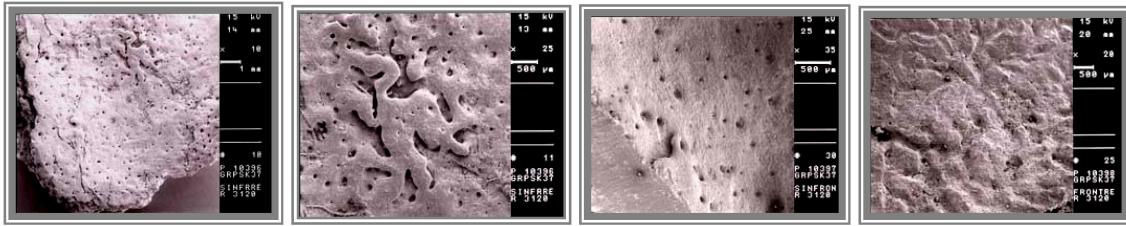


Εικόνα 214. Πάχυνση, X25

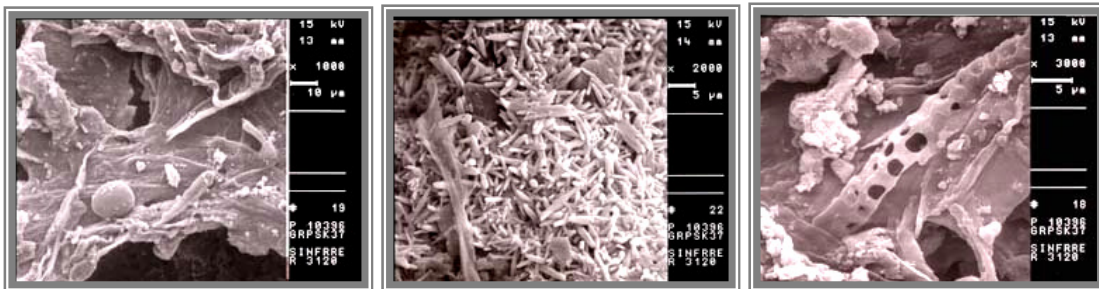


Εικόνα 215. Close up, X100

Περαχώρα, κρ.37 μετωπικό, πάχος τομής 70μ, X25. Στην έσω τράπεζα παρατηρείται υπεραγγείωση, νέο οστό (εικ. 216-219) και προχωρημένη διαγένεση (εικ. 220-222).

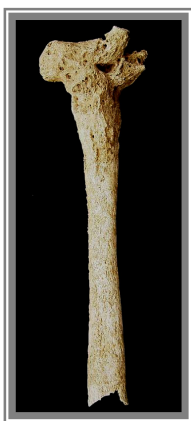


Εικόνα 216. Υπεραγγείωση **Εικόνα 217.** Νέο οστό **Εικόνα 218.** Αγγεία **Εικόνα 219.** Αγγειογένεση



Εικόνα 220. Post mortem **Εικόνα 221.** Post mortem **Εικόνα 222.** Post mortem

Περαχώρα, 33 κνήμη (εικ. 223-225), πάχος τομής 50μ, X25. Στο ενδόστεο παρατηρείται υπερπλασία οστού με περιοχές αναρρόφησης (εικ. 226) αλλά και περιοχή με καλή διατήρηση κολλαγόνου (εικ. 227), όπως φαίνεται στην τομή των 70μ, X25. Οι δομές νέου οστού δομούνται σε επίπεδα οργάνωσης (εικ. 229). Παρατηρείται ασυνέχεια που διαπερνά το περίοστεο, το ενδόστεο και το σπογγώδες αλλά δεν διακρίνεται σαφώς. Η διάσπαση και οι οπές που διακρίνονται αποτελούν ενδιαφέρον χαρακτηριστικό (εικ. 228, 230) καθώς και η κατεστραμμένη και η αναπλασθείσα περιοχή (εικ. 231). Παρατηρείται, σε X100, περιοχή αιμοφόρων αγγείων και διαγένεσης. Είναι δύσκολο να διαγνωσθεί εάν είναι intra vitam ή post mortem. Δεν φαίνονται περιοχές αναρρόφησης, οστεοκλαστική δραστηριότητα ή βοθρία Howship. Διακρίνονται δομές πιθανά φλεγμονώδους αιτίας (εικ. 227, 231). Εμφανείς είναι οι γλωσσόμορφες δομές, σε close up X100 (εικ. 231). Διακρίνεται σε X100 το άνοιγμα που διαπερνά την έξω και έσω τράπεζα. Δύσκολη φαίνεται η διάγνωση, πιθανά υπολείμματα σοβαρού βαθμού φλεγμονής ή/και αιμορραγίας ή όγκου.



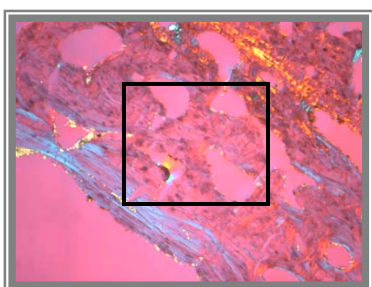
Εικόνα 223. Λύσεις



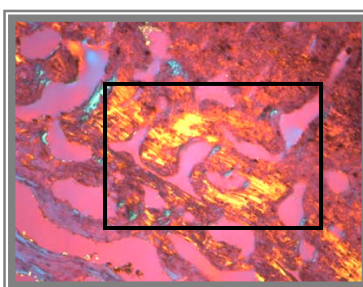
Εικόνα 224. Αποδόμηση



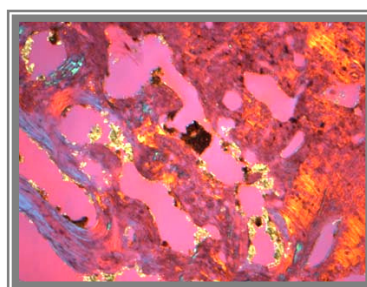
Εικόνα 225. Επέκταση λύσεων



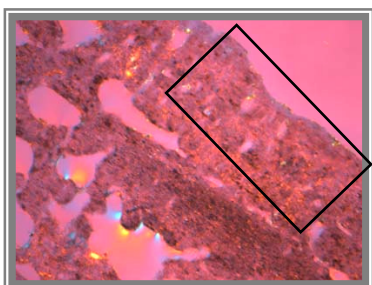
Εικόνα 226. Υπερπλασία, X25



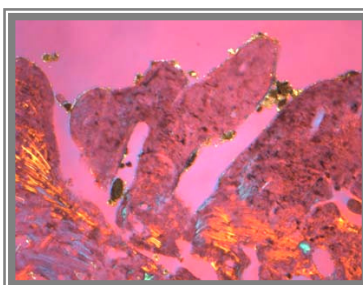
Εικόνα 227. Φλεγμονή, X2



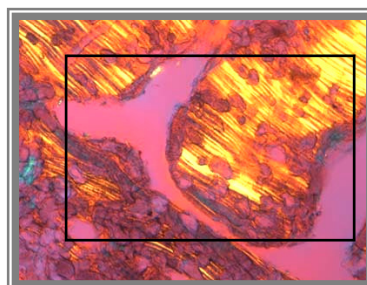
Εικόνα 228. Διάσπαση, X25



Εικόνα 229. Νέο οστό, X100



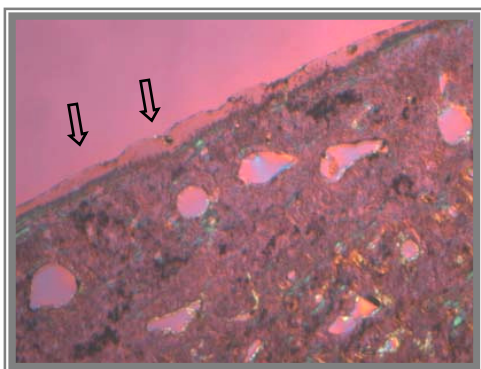
Εικόνα 230. Οπές, X25



Εικόνα 231. Γλωσσόμορφα στοιχεία, X100

Περαχώρα, 38 κνήμη (εικ. 233), πάχος τομής 70μ, X25. Στην έξω επιφάνεια του περιόστεου εμφανές αιμοφόρο αγγείο με οπές αναρρόφησης και στο εμπρόσθιο όριο, οπές, αυλοί αιμοφόρων αγγείων και εμπιέσεις κοντά στην επιφάνεια (εικ. 232, 234). Περιοχές με οπές αναρρόφησης σε X100 (εικ. 235, 236). Περιοχή με αιμοφόρα αγγεία, κανάλια intra vitam ή post mortem και σοβαρή διαγένεση, X100 (εικ. 235, 236). Περιοχές με αποτύπωση εμπιέσης intra vitam, X100 (εικ. 236). Στην έξω επιφάνεια διακρίνεται περιοχή με αναρρόφηση οστού και αιμοφόρα αγγεία (εικ. 234). Παρατηρείται δομή σε σχήμα ζώνης και διαγένεση (εικ. 232) με ήπια περιοστική αντίδραση, πολλά αιμοφόρα αγγεία, υπεραγγείωση και περιοχές αναρρόφησης κοντά στα περιφερικά ελάσματα.

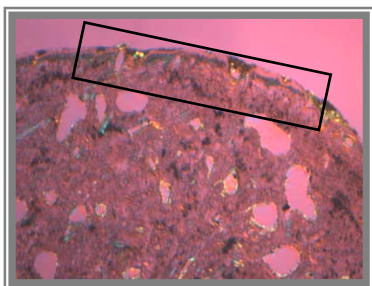
Δύσκολο να εκτιμηθεί εάν είναι διαδικασία φυσιολογικής ανάπτυξης με στοιχεία συστηματικής νόσου αγνώστου αιτιολογίας.



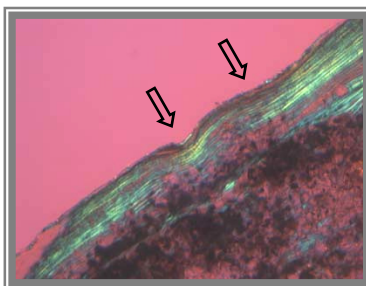
Εικόνα 232. Αναρρόφηση, X100



Εικόνα 233. Περιοστική αντίδραση



Εικόνα 234. Αγγεία, X25



Εικόνα 235. Intra vitam, X25



Εικόνα 236. Εμπύση, X100

Ορφέας, κρ.2, οφρυνικό πέταλο (εικ. 237, 238), πάχος τομής 50μ, X25. Διακρίνεται περιοχή εμπύσης αιμοφόρου αγγείου, περιοχή διπλών ελασματικών μεμβρανών και ασυνέχεια, intra vitam στοιχείο (εικ. 239, 242). Διακρίνεται η ίδια περιοχή στην τομή των 70μ, X25, με inta vitam ασυνέχεια και καλά οργανωμένα επίπεδα επούλωσης (εικ. 239, 240, 241). Σε X100 εντοπίζεται η περιοχή της επούλωσης σε επίπεδα οργάνωσης (εικ. 242). Διαγιγνώσκονται σαφή στοιχεία σκωρβούτου με τη χαρακτηριστική ζώνη επαφής στο περίοστεο και το ενσωματωμένο νέο δικτυωτό οστό, και τη σχετική υπεραγγείωση, χαρακτηριστικά επιτυχούς οργανωμένης επουλωτικής διαδικασίας. Η εξέλιξη των λύσεων και η εξέλιξη ανάπλασης της παθολογικής ζώνης με ταχείες οστεοβλαστικές λειτουργίες συνυπάρχει και στη μετωπική-υπερόφρυα περιοχή του δείγματος (Ορφέας 2).



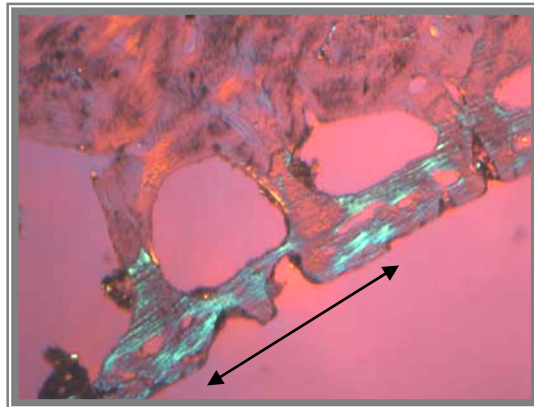
Εικόνα 237. Cribra orbitalia



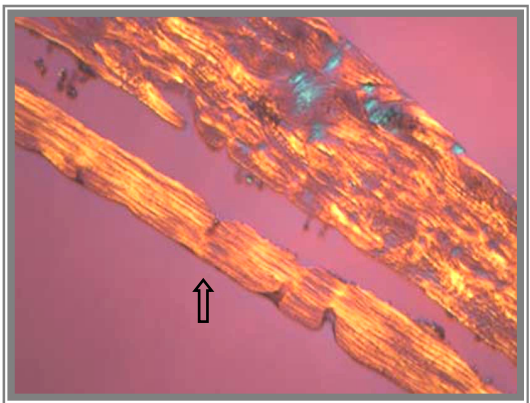
Εικόνα 238. Close up



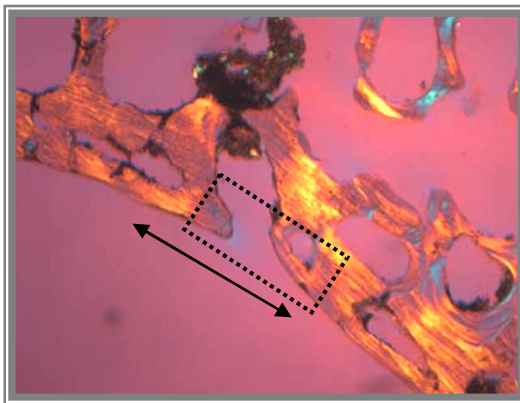
Εικόνα 239. Διπλά ελάσματα, X25



Εικόνα 240. Intra vitam λύση, X25



Εικόνα 241. Ανάπλαση, X25



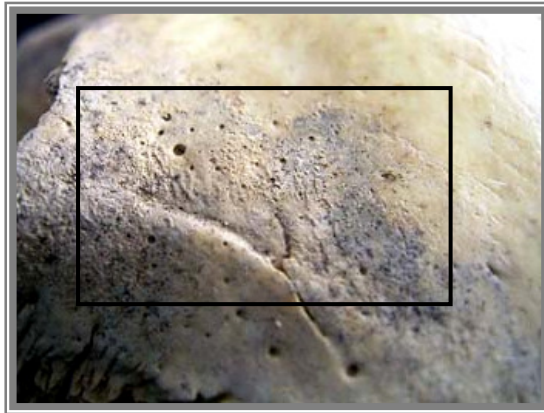
Εικόνα 242. Επούλωση, X100

Ορφέας, κρ.2 μετωπικό (εικ. 243, 244), πάχος τομής 50μ, X25. Στην έξω τράπεζα διακρίνεται intra vitam στρώμα, ενδεικτικό επιτυχώς επουλωμένης πληγής με εναπόθεση νέου οστού (εικ. 245). Σε close up X100, η ίδια περιοχή με σαφώς ενσωματωμένη πλάκα οστού (εικ. 246, 247), περιοχή αναρρόφησης με βοθρία Howship, σαφής ένδειξη επουλωμένου σκορβούτου. Στην τομή των 70μ, φαίνεται η περιοχή με το νέο οστό που έχει επιτυχώς ενσωματωθεί (εικ. 246, 248). Διακρίνεται η περιοχή όπου αρχίζει η

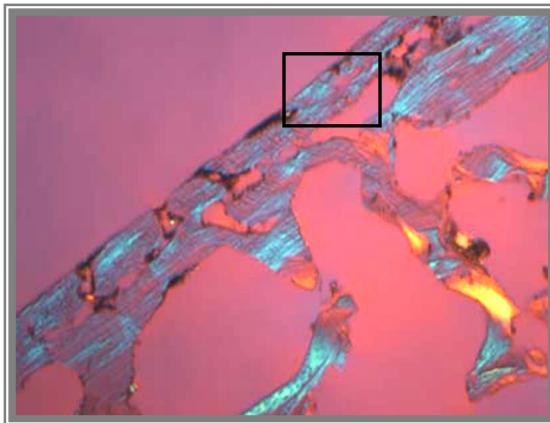
αιμορραγία (εικ. 246). Σαφής διάγνωση σκωρβούτου με χαρακτηριστικές λύσεις σε οργανωμένο επουλωτικό στάδιο ανάπλασης.



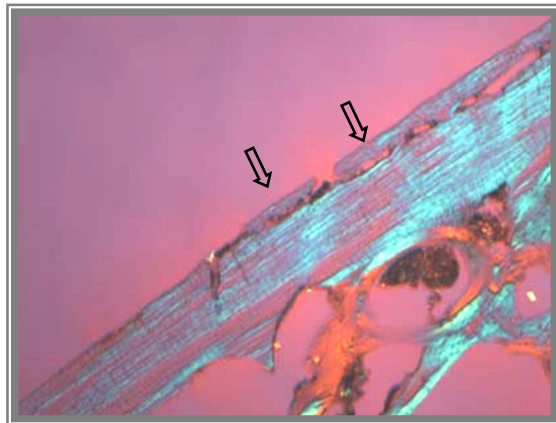
Εικόνα 243. Λύσεις, μεσόφρυο



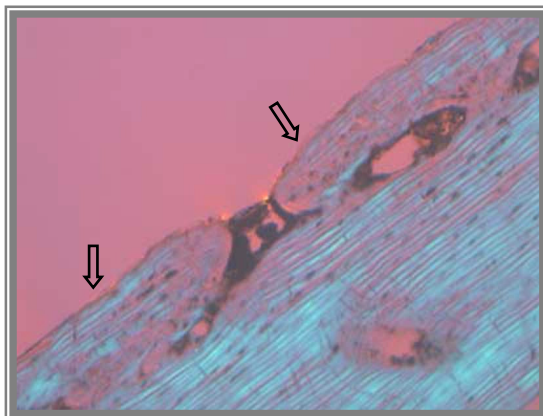
Εικόνα 244. Close up



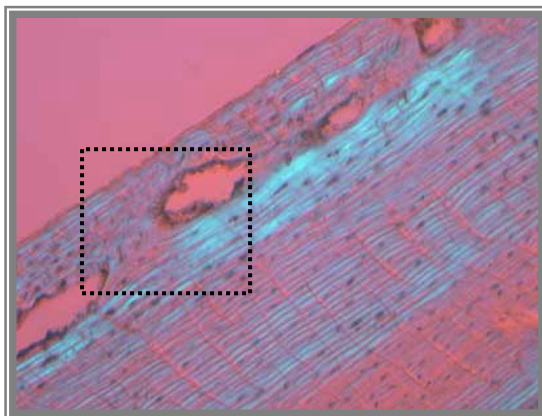
Εικόνα 245. Νέο οστό σε οργάνωση, X25



Εικόνα 246. Close up, X100

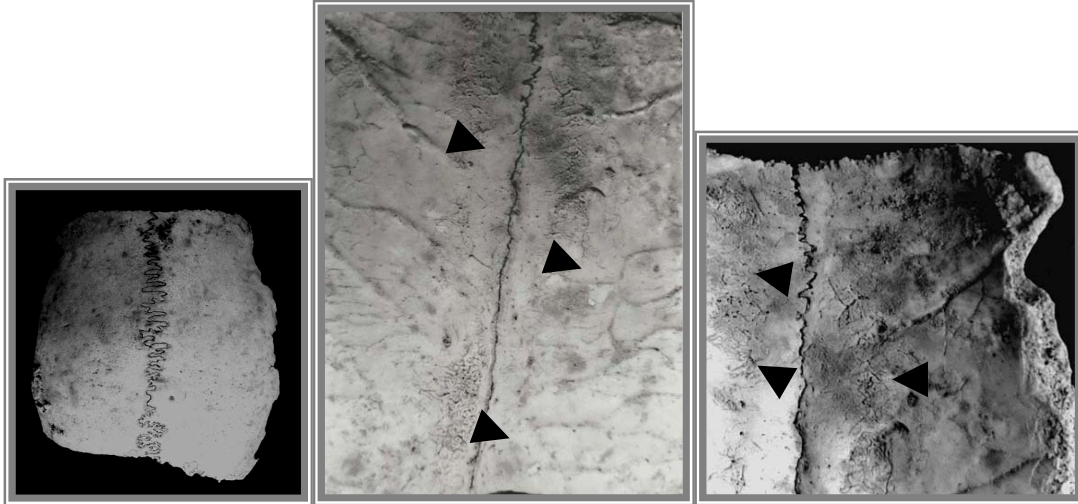


Εικόνα 247. Πλάκα νέου οστού, X25



Εικόνα 248. Ενσωμάτωση νέου οστού, X25

Ορφέας κρ.1. Εκτεταμένη πορότητα στην έξω τράπεζα (εικ. 249) και πορότητα με οστεολύσεις σε μορφή υπεραγγείωσης, ελικοειδών σχηματισμών και νησίδων νέου οστού στην έσω τράπεζα κυρίως κατά μήκος της οβελιαίας ραφής (εικ. 250, 251).



Εικόνα 249. Πορότητα

Εικόνα 250. Οστεολύσεις

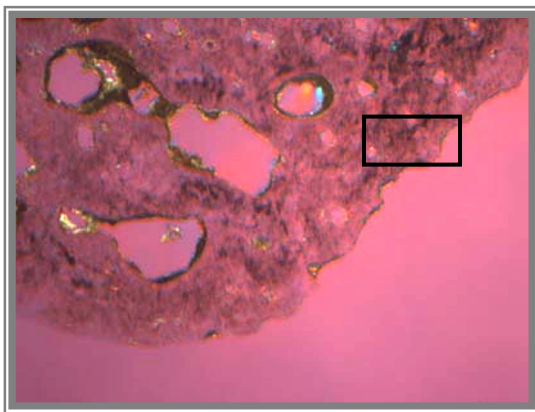
Εικόνα 251. Close up

Σκύρος 1 ωλένη, πάχος τομής 70μ, X25. Στην τομή διακρίνεται το περίστεο και ο μυελός πλήρης με σπογγώδες οστό, χαρακτηριστικό στοιχείο αναιμίας (εικ. 254). Στην έξω επιφάνεια του περιόστεου φαίνεται πιθανή εναπόθεση οστού κατεστραμμένη από διαγένεση και με σημεία αντίδρασης (εικ. 253). Πιθανά φαινόμενο φλεγμονώδους διαδικασίας. Διαφορική διάγνωση, φλεγμονή, σκωρβούτο με αναιμία.

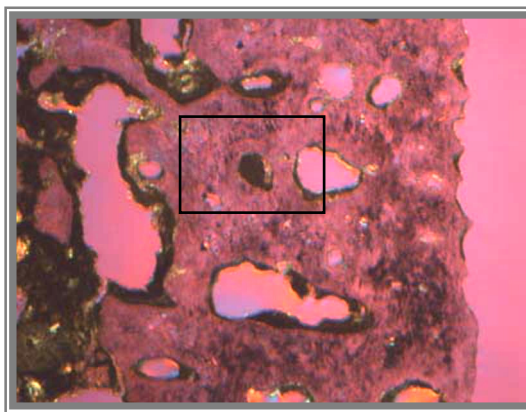
Σκύρος 1 περόνη (εικ. 252), πάχος τομής 70μ, X25. Παρατηρείται περιοχή επούλωσης, αναπλασμένο πυκνό οστό, ενδείξεις εξέλιξης φλεγμονής όχι περιοστίτιδας (εικ. 255) με το κεντρικό τμήμα της τομής και επέκταση της παθολογικής δομής (εικ. 256).



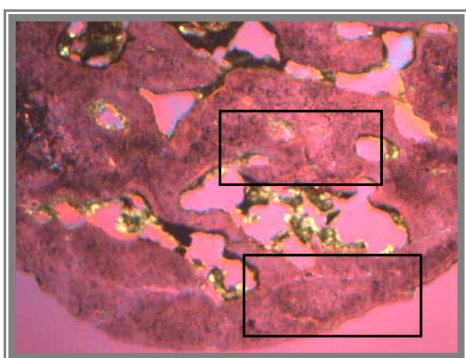
Εικόνα 252. Περιοστική αντίδραση



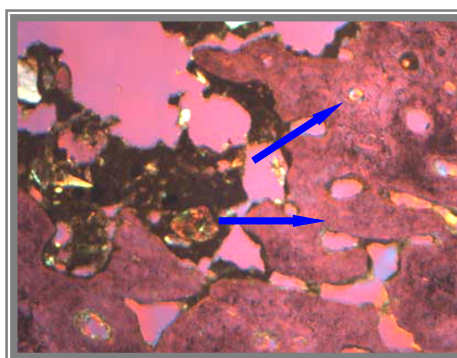
Εικόνα 253. Νέο οστό, ωλένη, X25



Εικόνα 254. Σπογγώδεις στο μυελό, X2



Εικόνα 255. Ανάπλαση, περόνη, X25



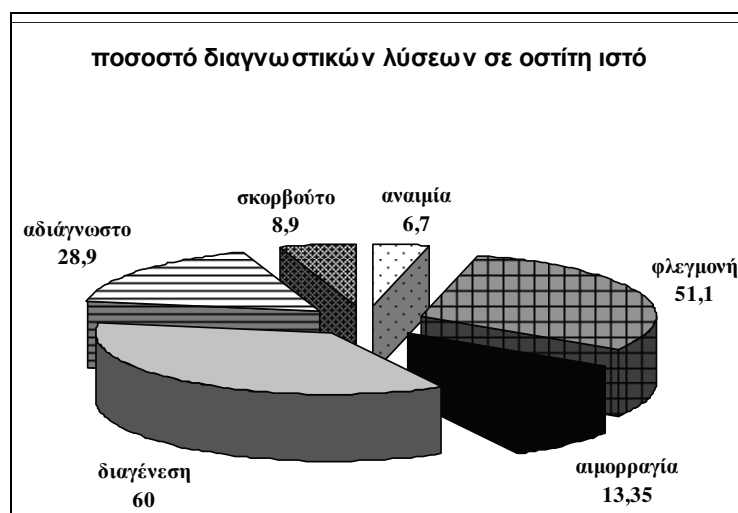
Εικόνα 256. Επέκταση δομής, X25

5.1.6. Στατιστική επεξεργασία

Σε πρώτο στάδιο εφαρμόστηκε απλή ανάλυση με ανεπεξέργαστα δεδομένα. Όπως αναφέρθηκε, λόγω του χαρακτήρα των δειγμάτων και της δειγματοληψίας, τα στατιστικά αποτελέσματα ερμηνεύονται ως τάσεις στη συχνότητα των συνδρόμων με τα προβλήματα που ενέχονται στην ανεπάρκεια στατιστικής σημαντικότητας. Αυτό καθίσταται περαιτέρω αναγκαίο καθώς ο ιστοπαθολογικός μορφότυπος και η αιτιοπαθογένεια των αιμορραγικών, φλεγμονωδών επεισοδίων και του σκορβούτου αλληλοεπικαλύπτονται, ενώ κάποια από τα σύνδρομα είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας με όμοιες δομές.

Η διαφορική διάγνωση κυρίως από την ιστολογική ανάλυση και την εξέταση με ΣΕΜ, αλλά και τη μακροσκοπική μελέτη δειγμάτων με σαφή στοιχεία παθολογίας, έδωσε 6,7% αναιμία, 8,9% σκορβούτο, 13,5% αιμορραγικά επεισόδια, 51,1% φλεγμονώδη επεισόδια, 28,9% αδιάγνωστες λύσεις και 60% διαγένεση (πίν. 21). Δεν εντοπίστηκε σημαντικό ποσοστό συνανηκόντων οστεολύσεων σε κρανιακό και μετακρανιακό σκελετό (πίν. 26), εύρημα που πιθανά παραπέμπει σε μη συστηματική νόσο, αλλά ερμηνεία προτεινόμενη με επιφύλαξη λόγω προβληματικού δείγματος.

Πίνακας 21. Διαφορική διάγνωση λύσεων (ανεπεξέργαστα δεδομένα)



Η ποσοτική και ποιοτική ανομοιογένεια των δειγμάτων επέβαλε και τη δοκιμή περιγραφικής και ερμηνευτικής στατιστικής. Δεν ανιχνεύθηκε σχέση φύλου και συχνότητας πορώδους υπερόστωσης, *cribra orbitalia* και ενδοκρανιακών λύσεων. Δεν ανιχνεύθηκε σχέση μεταξύ χρονικής περιόδου και οστεολύσεων. Παρατηρείται σχέση ηλικιακού διαστήματος και συχνότητας οστεολύσεων, σε προέφηβους και έφηβους αλλά η στατιστική ανομοιογένεια της κοόρτης και του δείγματος θέτει περιορισμούς.

Σε δεύτερο στάδιο η στατιστική ανάλυση (πρόγραμμα SPSS) εφάρμοσε το χ^2 (chi-square) τεστ με κατηγορικές μεταβλητές και πιθανότητα σημαντικότητας σχέσης στο $p < 0.05$. Εξετάσθηκε η σχέση οστεολύσεων και ηλικιακών ομάδων, οστεολύσεων και χρονικής περιόδου και οστεολύσεων με φυσικό περιβάλλον των θέσεων. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η σχέση συχνότητας πορώδους υπερόστωσης, *cribra orbitalia* και ενδοκρανιακών λύσεων με τα ηλικιακά διαστήματα των 6-12, 12-18 και >18 δεν είναι σημαντική ($\chi^2 = 3,335$ με ακριβή πιθανότητα διπλής ουράς .189 και βαθμούς ελευθερίας 2). Εάν στα ηλικιακά αυτά διαστήματα εντάξουμε και το διάστημα 0-6, το αποτέλεσμα παραμένει επίσης μη σημαντικό ($\chi^2 = 3,430$ με ακριβή πιθανότητα διπλής ουράς .180 και βαθμούς ελευθερίας 2). Επίσης, δεν ανιχνεύθηκε σημαντική σχέση συχνότητας πορώδους υπερόστωσης, *cribra orbitalia* και ενδοκρανιακών λύσεων και χρονολογικής περιόδου (Μεσολιθική-Νεολιθική, $\chi^2 = 3,296$ με ακριβή πιθανότητα $p = .192$ και βαθμούς ελευθερίας 2; Νεολιθική-Χαλκοκρατία, $\chi^2 = 3,687$ με ακριβή πιθανότητα $p = .158$ και βαθμούς ελευθερίας 2). Εάν και στις δύο περιπτώσεις προεπιλεγεί ως βαθμός ελευθερίας 1, προκύπτει οριακή σχέση στην αποδεκτή πιθανότητα $p < 0.05$. Η μη σημαντική αυτή διαφορά οφείλεται στην αδύναμη στατιστική σημαντικότητα του δείγματος.

Παρόμοια αποτελέσματα, δηλαδή μη σημαντικής σχέσης μεταξύ ηλικιακών ομάδων και οστεολύσεων, έδωσε και η ανάλυση εντός θέσεων (Περαχώρα, $\chi^2=1,985$ με ακριβή πιθανότητα διπλής ουράς .384 και βαθμούς ελευθερίας 2). Εάν επιλέξουμε βαθμούς ελευθερίας 1, και πάλι η σχέση δεν είναι σημαντική στο επίπεδο $p<0.05$. Στην ίδια θέση η εφαρμογή του τεστ Fisher, που είναι κατάλληλο για δείγματα με τιμή κάτω του 5, έδειξε σημαντικότητα του ακριβούς ελέγχου Fisher στο .150 σε επίπεδο διπλής ουράς και .092 σε επίπεδο απλής, με $\chi^2=2,350$ με ακριβή πιθανότητα .125 διπλής ουράς και βαθμούς ελευθερίας 1, οριακά μη σημαντικό).

Αντίθετα, ως τάση και σε ένα γενικευμένο πλαίσιο κατηγοριοποίησης θέσεων σε υψηλού υψομέτρου, χαμηλού υψομέτρου και παράκτιας ζώνης (θαλάσσιας και λιμναίας), παρατηρήθηκε σχέση της πορώδους υπερόστωσης, *cribra orbitalia*, ενδοκρανιακών λύσεων και του γεωμορφολογικού περιβάλλοντος ($\chi^2=9,710$ με ακριβή πιθανότητα $p=.046$ διπλής ουράς με 4 βαθμούς ελευθερίας). Η σχέση είναι οριακά σημαντική με πιθανότητα $p<0.05$ αλλά με 4 βαθμούς ελευθερίας, ενώ με βαθμό ελευθερίας 1 είναι σημαντική σε επίπεδο $p<0.01$. Η σχέση είναι οριακά σημαντική και δεν ερμηνεύεται σε αιτιολογικό πλαίσιο καθόσον μάλιστα μελετώνται μόνον δύο κατηγορικές μεταβλητές.

Περίληψη

Μέσα στο πλαίσιο των εγγενών περιορισμών που θέτει το δείγμα, η κοόρτη περιλαμβάνει νεαρά άτομα με ενήλικες περίπου έως 30 ετών. Δεν παρατηρήθηκε σχέση συχνότητας συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας και θέσης ούτε σχέση επικράτησης συγκεκριμένου φύλου και ηλικίας ή φύλου και θέσης. Αντίθετα, ανιχνεύθηκε ποικιλομορφία σε ηλικία και φύλο εντός και μεταξύ θέσεων και ανά χρονική περίοδο. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα δεδομένα της τρέχουσας έρευνας στον Ελλαδικό χώρο. Η μακροσκοπική μελέτη κρανιακής πορότητας με εφαρμογή επιλεγμένης βάσης δεδομένων δεν αποκάλυψε σταθερότυπο της μορφολογίας, πυκνότητας, ποσοτικής διαβάθμισης και βαθμού σοβαρότητας των λύσεων, ενώ η συχνότης κατανομής δείχνει τάση συγκέντρωσης κυρίως στο βρεγματικό και ινιακό τμήμα. Η υπερτροφία της διπλής και γενικώς το προχωρημένο στάδιο πορότητας αναπτύσσεται σε ελάχιστα δείγματα. Οι πορωτικές οστεολύσεις στο οφρυνικό πέταλο αναπτύσσονται σε ασύμμετρες δομές και μόνο στις ελάχιστες μορφές σοβαρού βαθμού εμφανίζουν καθορίσιμο σχήμα, ενώ δεν ανιχνεύθηκε περίπτωση υπερτροφίας στην διπλή. Σε ελάχιστες περιπτώσεις εντοπίσθηκε συνανάπτυξη λύσεων στον έσω οβελιαίο κόλπο, στο μεσόφρυνιο και υπερόφρυνιο. Εκτός από ένα δείγμα, δεν εντοπίστηκε συστηματική συνανάπτυξη πορώδους υπερόστωσης και *cribra*

orbitalia. Σε ελάχιστα δείγματα επιμήκων οστών η μακροσκοπική εξέταση έδειξε πορότητα και περιοστική αντίδραση εκτός από ένα δείγμα με σοβαρού βαθμού αλλοιώσεις στο περίοστεο, σπογγώδες και ενδόστεο. Οι ακτινολογικές εξετάσεις δεν αποκάλυψαν διαγνώσιμα ευρήματα εκτός από ένα δείγμα επιμήκων οστών με ήπιου βαθμού “Harris lines”.

Η εφαρμογή των νέων αναλυτικών μεθόδων της ενδοσκοπίσης, της σάρωσης με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και κυρίως της ιστολογικής ανάλυσης έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα για τη δημιουργία βάσης δεδομένων και δόμησης του ιστοπαθολογικού προφίλ μείζονων νοσολογικών ομάδων που εκφράζονται με αναγνωρίσιμα διαγνωστικά χαρακτηριστικά στον οστίτη ιστό. Αναγνωρίστηκαν λύσεις που δομούν πρότυπο στον μορφότυπο και στην κατανομή στην έξω τράπεζα, στη διπλή και στην έσω τράπεζα του κρανίου και των οφρυικών πετάλων καθώς και των επιμήκων οστών. Οστεοκλαστικές δομές στην έξω τράπεζα με ή άνευ παρουσίας αιμοφόρων αγγείων και διαύλων ενδεικτικών υπεραγγείωσης, αιμοφόρα κανάλια με στοιχεία νεοαγγείωσης, αλλοιώσεις σε μέγεθος, αρχιτεκτονική και κατεύθυνση των δοκίδων της διπλής και ζώνης επαφής με τράπεζες, μορφή και προσανατολισμός ζωνών κολλαγόνου, υπερπλασία και δυστροφικές μορφές, εντυπώματα από πίεση αγγείων στην έσω τράπεζα, ταινιωτοί, γλωσσόμορφοι και κοκκιώδεις σχηματισμοί μεμονωμένοι ή σε επαφή με τράπεζες, νησίδες πρωτογενούς οστού, δοκιδοποίηση πεταλοειδών δομών, αλλοιώσεις δευτερογενούς οστού, μικτές μορφές, μορφή και εξέλιξη οργάνωσης δικτυωτού οστού, μορφές ανάπτυξης σπογγώδους οστού στο ενδόστεο των επιμήκων οστών, γέφυρες συνένωσης δομών επούλωσης, σχέσεις ενδιάμεσων και περιφερικών πεταλοειδών δομών, μορφολογία βοθρίων Howship σε σχέση με ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές στην ανάπτυξη σχηματισμών νέου οστού αποτελούν τις κύριες μεταβλητές για καταχώρηση στην βάση δεδομένων. Ο μείζονες νοσολογικές ομάδες αναγνωρίζονται σε αναιμικά επεισόδια και σκορβούτο, υπολείμματα αιμορραγικών επεισοδίων από τραύμα, επισκληρίδιο ή υποσκληρίδιο αιμάτωμα ή σκορβούτο, υπολείμματα φλεγμονών της έξω και έσω τράπεζας και των οφρυικών πετάλων, μικτές μορφές φλεγμονών με δευτεροπαθή αιμορραγία και αντίστροφα, άτυπες μηνιγγικές αντιδράσεις, ιδιοπαθή φυματιώδη μηνιγγίτιδα και λεπτομηνιγγίτιγα, αδιάγνωστης αιτίας ιστοπαθολογικά στοιχεία και διαγενετικές λύσεις συχνά αλληλοεπικαλυπτόμενες με παθολογικές. Τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά εμφανίζουν σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων επουλωτικές διαδικασίες με στοιχεία οργάνωσης, πιθανά ενδεικτικό εύρημα χρόνιας κατάστασης. Ενώ η συχνότητα των αναιμικών επεισοδίων και του σκορβούτου και η έλλειψη άλλων πιθανών διατροφικών διαταραχών δείχνει χαμηλή, η επικράτηση των

ενδοκρανιακών λύσεων εντοπίζεται σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων με κάποιες θέσεις να εμφανίζουν υψηλά ποσοστά ανάπτυξης τους.

Η στατιστική ανάλυση μη επεξεργασμένων και επεξεργασμένων δεδομένων έδειξε τάση συσχέτισης φυσικού περιβάλλοντος και επικράτησης λύσεων οριακά άνευ δυνατότητας ανίχνευσης αιτιακής σχέσης, ενώ η κατανομή συχνότητας των λύσεων εντοπίζεται στο ηλικιακό διάστημα των προεφήβων και εφήβων. Δεν αναγνώσθηκε σχέση χρονολογικής περιόδου και συχνότητας λύσεων για την πορώδη υπερόστωση, τα *cribra orbitalia* και τις ενδοκρανιακές λύσεις στο πλαίσιο της προβληματικής δειγματοληψίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Σύνθεση δεδομένων: στροφή της έρευνας σε νέο παλαιοεπιδημιολογικό σχήμα στην προϊστορία του Ελλαδικού χώρου

6.1. Συζήτηση

6.1.1. Τα ερμηνευτικό σχήμα της μελέτης στο πλαίσιο της έρευνας του Ελλαδικού χώρου

Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι οι τιμές και οι μεταβολές στη σημαντικότητα των σχέσεων και το επίπεδο πιθανότητας είναι οριακές, αναμενόμενο αποτέλεσμα που οφείλεται στα ανεπαρκή και ανομοιογενή δείγματα. Δεν δίδεται ο βαθμός δύναμης των σχέσεων των μεταβλητών, ούτε η αιτιακή σχέση ή η ουσιαστική σημαντικότητα στους εν λόγω πληθυσμούς. Επιπρόσθετα το μέγεθος της τιμής είναι άμεσα ανάλογο με το μέγεθος των δειγμάτων, ενώ η κατηγοριοποίηση των θέσεων με κριτήριο το φυσικό περιβάλλον είναι γενική. Σχετικά με το τελευταίο, περαιτέρω απαιτείται η ενσωμάτωση περισσότερων ποιοτικών μεταβλητών όπως, ο ορισμός του φυσικού περιβάλλοντος και η σχέση του με καθορισμένο υψόμετρο, η γεωμορφολογία, το παλαιοκλίμα και οι εδαφικές συνθήκες στην εκάστοτε θέση, συνιστώσες που ερευνώνται. Ως εκ τούτου, περιορίζεται η ερμηνευτική δυνατότητα της στατιστικής ανάλυσης και μόνον ως ενδεικτική τάσεων υποστηρίζεται. Παραδείγματος χάριν, τρεις θέσεις, τα Θαρρούνια Νεολιθικής περιόδου σε ημιορεινή ζώνη, η Περαχώρα εποχής Χαλκού σε λιμναίο περιβάλλον και ο Άγιος Χαράλαμπος εποχής Χαλκού σε ορεινό περιβάλλον παρουσιάζουν σημαντικό αριθμό ενδοκρανιακών λύσεων. Όπως αναφέρθηκε, δεν ανιχνεύθηκε σχέση συχνότητας λύσεων και χρονολογικής περιόδου. Εάν αξιολογηθεί η οριακή σχέση λύσεων και φυσικού περιβάλλοντος, διαφαίνεται ότι ο οικοχώρος, ορεινός-λιμναίος (ελώδης), ορίζεται ως στρεσογόνο περιβάλλον, ερμηνεία που απαιτεί πολυμεταβλητή προσέγγιση. Επιπρόσθετα, το εγγενές πρόβλημα του ορισμού των πληθυσμιακών πακέτων είναι απόλυτα εμφανές στα

συγκεκριμένα δείγματα. Η Περαιχώρα και ο Άγιος Χαράλαμπος είναι οστεοφυλάκια, εύρημα που προϋποθέτει δευτερογενείς ταφές, ενώ τα Θαρρούνια εμφανίζουν ηλικιακό διαχωρισμό στο χώρο εναπόθεσης. Τα ευρήματα αυτά προϋποθέτουν επιλεκτική εναπόθεση ανατομικών στελεχών και ατόμων από τον μητρικό πληθυσμό και επομένως παραβίαση των βασικών αξιωμάτων της δειγματοληψίας.

Τα δεδομένα της παρούσας εργασίας εμπίπτουν στο ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας επικράτησης και βαθμού σοβαρότητας των νοσημάτων ανά ηλικιακό διάστημα και φύλο σε προϊστορικούς πληθυσμούς του Ελλαδικού χώρου.

Σημαντική ποικιλομορφία επικρατεί στα ηλικιακά διαστήματα δειγμάτων από διαφορετικές προϊστορικές θέσεις στον Ελλαδικό χώρο (Angel, 1984; Iezzi, 2009; Lagia et al., 2007a; Macgeorge, 2008; Papathanasiou, 2003a, 2005; Papathanasiou et al., 2000, 2009; Sundstrom, 2003, Triantafyllou, 2001) με σχετική υπεροχή παιδιών ή/και εφήβων σε αρκετές θέσεις (Angel, 1971; Sundstrom, 2003).

Όμοια αποτελέσματα με επικράτηση διαφορετικού φύλου δείχνουν προϊστορικοί πληθυσμοί στην Ελλάδα. Ενώ είναι δεδομένο ότι έχει μετρηθεί το σφάλμα σε εκτίμηση φύλου υπέρ των αρρένων σε ποσοστό 12% (Weiss, 1973), έχει διαγνωσθεί ανάλογο σφάλμα και στα δύο φύλα μεταξύ θέσεων. Στο σπήλαιο Αλεπότρυπα Νεολιθικής περιόδου εκτιμάται ισορροπία αρρένων και θηλέων (Papathanasiou, 2000). Στο Κουφόβουνο της Χαλκοκρατίας η αναλογία αρρένων:θηλέων ανέρχεται στο 54:31, με υπερίσχυση αρρένων στις θέσεις εποχής Χαλκού (Lagia, 2007a), τη Λέρνα (Angel, 1971), την Ασίνη (Angel, 1982), τον Προσκυνά (Papathanasiou et al., 2009), τον Άγιο Κοσμά (Angel, 1959) και τις Μυκήνες (Angel, 1973). Υπεροχή θηλέων ατόμων φαίνεται σε διάφορες θέσεις από τη Νεολιθική έως την Χαλκοκρατία σε θέσεις στη βόρειο Ελλάδα (Triantafyllou, 2001).

Σε σημαντικό αριθμό προϊστορικών συλλογών που μελετήθηκαν από τον Angel απεικονίζεται η ποικιλομορφία στη συχνότητα της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* καθώς και στην σχέση τους με τα ηλικιακά διαστήματα. Στο σπήλαιο Φράγχθι, στη Νέα Νικομήδεια και στο Çatal Hüyük στο διάστημα από την 8^η έως την 6^η χιλιετία, ανιχνεύεται σε ποσοστό 33%, 41% και 60% αντίστοιχα σε ενήλικες, αλλά με ανομοιογενή δείγματα, 6, 143, 20 άτομα αντίστοιχα. Στο δείγμα των παιδιών και νηπίων στο Φράγχθι, το σύνδρομο απουσιάζει αλλά με ένα μόνο παιδί στο δείγμα, 22% (2 προχωρημένου βαθμού και 7 ελαφριάς μορφής από 40) και στο Çatal Hüyük και στη Νέα Νικομήδεια 56% (4 σοβαρά και 9 ελαφριάς μορφής από 23). Το ποσοστό μειώνεται έως την πρώιμη Χαλκοκρατία. 0 σοβαρού και 7 ήπιου βαθμού (από τα οποία 2 με *cribra orbitalia*) από 14 ενήλικες και 2 σοβαρού και 2 ήπιου βαθμού από 7 παιδιά στην Κόρινθο. 0 σοβαρού και 3

ήπιου βαθμού (12%) από 24 ενήλικες στον Άγιο Κοσμά στη νοτιοδυτική Αττική. 3 σοβαρού και 27 ήπιου βαθμού από 243 (11%) ενήλικες και 6 σοβαρού και 10 ήπιου βαθμού από 143 παιδιά και νήπια (11%) στο Karatas. Στη μεσοελλαδική Λέρνα η πορώδης υπερόστωση ανιχνεύεται σε 3 και ήπια σε 8 από 73 ενήλικες (15%) και σοβαρού βαθμού σε 7, ήπιου σε 14 από 84 παιδιά και νήπια (25%). Στη Χοιροκιτία της πρώιμης Νεολιθικής σε βραχώδη περιοχή της νοτίου κεντρικής Κύπρου, η πορώδης υπερόστωση είναι απύσχα σε σοβαρό βαθμό, ενώ ανιχνεύεται σε ήπιο βαθμό σε 4 από 36 ενήλικες. Στην Κεφάλα Κέας, ένα βραχώδες ακρωτήριο, μόνο ένα νήπιο από τα 9 παιδιά και νήπια εμφανίζει λύσεις πορώδους υπερόστωσης με στοιχεία αναιμίας (πάχυνση διπλής 4mm, βραχίονας και ωλένη με ανοργάνωτες δοκίδες και διογκωμένο μυελό). Επίσης στην Κεφάλα από 31 ενήλικες οι 2 (6%) εμφανίζουν λύσεις πορώδους υπερόστωσης με συνοδή πάχυνση μετωπικής και ινιακής διπλής (5mm). Ως διάγνωση, εκτός από την αναιμία ελονοσίας σε ελώδεις περιοχές, πιθανές αιτίες είναι η σιδηροπενία, η λοίμωξη από αγκυλόσωμα (νηματοσκώληκας), η αμοιβάδωση, ή η εμβρυική ερυθροβλάστωση. Υποστηρίζεται από τον Angel (1984) ότι η τάση της συχνότητας της πορώδους υπερόστωσης φθίνει με την εντατικοποίηση και συστηματική άσκηση της γεωργίας και το βύθισμα της επιφάνειας της θάλασσας κατά την 3^η χιλιετία.

Στο σπήλαιο Αλεπότρυπα της τελικής Νεολιθικής, 50% του δείγματος, 29 από 58 άτομα, εμφανίζει πορώδη υπερόστωση ήπιου βαθμού και 60%, 21 από 35 άτομα, *cribra orbitalia* (Papathanasiou, 2005). Σε θέση στη Λοκρίδα με χρήση στην τελική Νεολιθική και πρώιμη Χαλκοκρατία 54% από 16 άτομα εκφράζουν πορώδη υπερόστωση και *cribra orbitalia* (Papathanasiou et al., 2009). Στο μεσοελλαδικό Κουφόβουνο από 27 άτομα, αναγνωρίζονται 3 περιπτώσεις πόρωσης σε επουλωτική διαδικασία και 3 περιπτώσεις νηπίων από 5 με ενδοκρανιακές αιμορραγικές λύσεις που αναγνωρίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα ως μηνιγγικές λοιμώξεις λόγω περιβαλλοντικού στρες παρά σκορβούτο λόγω απουσίας συστημικών ευρημάτων (Lagia et al., 2007a). Στο σπήλαιο Κίτσου Αττικής της τελικής Νεολιθικής ανιχνεύθηκε ήπιου βαθμού υπεραγγείωση και ενδοκρανιακές λύσεις σε δύο παιδιά και ένα νεαρό ενήλικα (Duday, 1981). Στη μεσοελλαδική Ασίνη 4 νήπια από 139 άτομα καταγράφονται με ενδοκρανιακές λύσεις, πιθανά επισκληρίδιο αιμάτωμα από τραύμα (Sundstrom, 2003). Στο σπήλαιο Άγιος Χαράλαμπος στην Κρήτη, της πρώιμης και μέσης Χαλκοκρατίας, σε εξέλιξη μελέτη δείχνει σημαντικό αριθμό ατόμων όλων των ηλικιών με ενδοκρανιακές λύσεις και τραυματικά επεισόδια σε όλους τους βαθμούς σοβαρότητας (Macgeorge, 2008). Σε μυκηναϊκή θέση στην ανατολική Λοκρίδα από 186 άτομα εντοπίστηκαν 22% ενήλικες στην παράκτια ζώνη και 67% στην ηπειρωτική ζώνη

με λύσεις *cribra orbitalia*, διαφορά που αποδίδεται σε διατροφικές συμπεριφορές και συνθήκες υγιεινής (Iezzi, 2009).

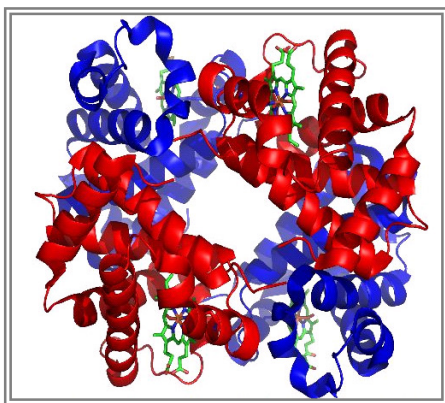
Είναι άξιο αναφοράς ότι το επιχείρημα για υψηλή συχνότητα της θαλασσαιμίας στον Ελλαδικό χώρο στη Νεολιθική και μετα-Νεολιθική περίοδο έχει αναθεωρηθεί και από τον ίδιο τον Angel (Angel, 1984).

6.1.2. Κλινικό προφίλ των νοσολογικών ομάδων στην παθολογία και παλαιοπαθολογία

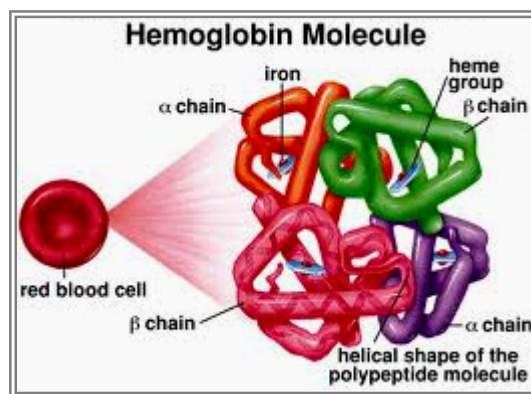
Όπως αναφέρθηκε, οι κύριες νοσολογικές ομάδες που διαγνώστηκαν με την εκτίμηση κλινικών κριτηρίων από την εφαρμογή των νέων αναλυτικών μεθόδων περιλαμβάνουν στοιχεία αναιμικών επεισοδίων, υπολείμματα φλεγμονών, αιμορραγικών επεισοδίων λόγω σκουρμού, τραυμάτων, επισκληριδίου ή υποσκληριδίου αιματώματος, μικτές μορφές φλεγμονών που προκαλούν αιμορραγίες και αιμορραγιών που προκαλούν δευτερογενώς φλεγμονές. Σε ορισμένα δείγματα διαγνώστηκε άτυπη μηνιγγίτιδα, φυματιώδης μηνιγγίτιδα, λεπτομηνιγγίτιδα καθώς και παθολογικές λύσεις αδιαγνώστου αιτιολογίας, ενώ διαγενετικές λύσεις αναγνώστηκαν σε όλα τα δείγματα.

6.1.2.1. Αιμοσφαιρίνες-Αιμοσφαιρινοπάθειες-Αναιμίες

Η αιμοσφαιρίνη (Hb) αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη των ερυθροκυττάρων με σκοπό τη μεταφορά του οξυγόνου. Την τελευταία 50ετία θεωρείται ως πρότυπο μοντέλο για την κατανόηση της παθολογίας των κληρονομικών ασθενειών σε κλινικό, πρωτεϊνικό και DNA επίπεδο. Η αιμοσφαιρίνη του ανθρώπου αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, τις σφαιρίνες (εικ. 256, 257). Ο γενικός τύπος του μορίου της αιμοσφαιρίνης είναι $\chi_2\gamma_2$. Δηλαδή, οι δύο είναι ίδιες και η κάθε μία υπάρχει εις διπλούν. Κάθε αλυσίδα σφαιρίνης έχει μία ομάδα αίμης. Η κύρια αιμοσφαιρίνη κατά την παιδική και την ενήλικη ηλικία είναι η HbA και στο εμβρυικό στάδιο HbF. Ο τύπος της είναι $\alpha_2\beta_2$ με την αλυσίδα α να περιέχει 141 αμινοξέα και τη β 146, ενώ οι αλυσίδες μεταξύ τους παρουσιάζουν πολλές αμινοξικές διαφορές. Η αμινοξική αλληλουχία κάθε σφαιρινικής αλυσίδας κωδικοποιείται από ένα γονίδιο σφαιρίνης. Μόνο το γονίδιο για την αλυσίδα α υπάρχει σε δύο πανομοιότυπα αντίγραφα α_1 και α_2 , αλλά με διαφορές, π.χ. στην παραγωγή mRNA (Παταργιάς και Αλεπόρου, 1998).



Εικόνα 257. 3-D Αιμογλοβίνη
(Protein data bank/Protein structure initiative)



Εικόνα 258. Σύνθεση δομής αιμογλοβίνης

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες προκαλούνται από μία ποικιλία μεταλλάξεων που εντοπίζονται σε ένα δεδομένο γονίδιο αιμοσφαιρίνης με πλέον κοινές τις αμινοξικές αντικαταστάσεις που συμβαίνουν σε ένα μόνον αμινοξύ μίας σφαιρινικής αλυσίδας. Γενικά οι αμινοξικές αντικαταστάσεις της εξωτερικής επιφάνειας των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης προκαλούν ηπιότερες διαταραχές της λειτουργικότητας από εκείνες που αντικαθιστούν αμινοξέα του εσωτερικού της αλυσίδας ή κοντά σε περιοχές πρόσδεσης της αίμης. Αντικαταστάσεις που επηρεάζουν την ένωση υπομονάδων σχετίζονται με ανωμαλίες στη συγγένεια με το οξυγόνο (Παταργιάς και Αλεπόρου, 1998).

Έχουν αναγνωρισθεί τέσσερις κύριες κατηγορίες αιμοσφαιρινοπαθειών: 1. αιμολυτικές αναιμίες που οφείλονται σε ασταθείς αιμοσφαιρίνες, 2. μεθαιμοσφαιριναιμίες, που οφείλονται στη γρήγορη οξείδωση της αιμοσφαιρίνης, 3. ερυθροκυττάρωση που οφείλεται σε ανώμαλη συγγένεια με το οξυγόνο και 4. δρεπανοκυτταρικές διαταραχές που οφείλονται σε βλάβες της μεμβράνης του ερυθροκυττάρου (Παταργιάς και Αλεπόρου, 1998). Ανάλογα με τα παθολογικά μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά επικρατούν περαιτέρω διαφορετικές υποκατηγοριοποιήσεις των αναιμιών.

Συμπερασματικά, η αναιμία ορίζεται ως η ποιοτική ή/και ποσοτική ανωμαλία στην αιμογλοβίνη, το μόριο των ερυθροκυττάρων. Καθώς η αιμογλοβίνη μεταφέρει οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς η αναιμία οδηγεί σε υποξία στα όργανα (Halvorsen and Bechensteen, 2002). Διαφορετικοί βαθμοί αναιμίας εκφράζονται σε ένα ευρύ πεδίο κλινικών συμπτωμάτων με κατηγοριοποίηση αναιμιών και διαφορετική αιτιολογία. Οι δύο βασικές κατηγορίες διαιρούνται στην κινητική, με την αξιολόγηση της παραγωγής, καταστροφής και απώλειας (αιμόλυση) και στη μορφολογική που αξιολογεί με βάση το μέγεθος και την ανεπαρκή παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (ελαττωματική ερυθροποίηση) των ερυθροκυττάρων. Η αξιολόγηση της παραγωγής βοηθά περισσότερο

σε διάγνωση συνύπαρξης πολλών παραγόντων. Βάσει αυτών των κατηγοριοποιήσεων ταξινομούνται σε διαφορετικούς τύπους: κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες, ανωμαλίες της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων-κληρονομική σφαιροκυττάρωση, ενζυμικές ανωμαλίες-έλλειψη G-6-PD, ανωμαλίες της δομής της αιμοσφαιρίνης-δρεπανοκυτταρική αναιμία, ανωμαλίες της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης-θαλασσαιμίες, επίκτητες αιμολυτικές αναιμίες, αυτοάνοσοι αιμολυτικές αναιμίες, τραυματικές αναιμίες, αναιμίες με λοιμώδη αίτια. Στις νορμοκυτταρικές (normocytic) αναιμίες ταξινομούνται η αναιμία χρόνια νόσου, η σιδηροπενία, οι δευτεροπαθείς αναιμίες (ηπατική, νεφρική ή από ενδοκρινικές διαταραχές), οι πρωτογενείς αλλοιώσεις του μυελού των οστών (απλασία, μυελοδυσπλασία, αιματολογικοί και στερεοί όγκοι). Στις μικροκυτταρικές (microcytic) αναιμίες ταξινομούνται η σιδηροπενία, η αναιμία χρόνιας νόσου και η θαλασσαιμία. Στις μακροκυτταρικές (macrocytic) αναιμίες ταξινομούνται η μεγαλοβλαστική αναιμία, οι παθήσεις ήπατος και οι δυσλειτουργίες του μυελού των οστών.

6.1.2.1.1. Γενετικές αναιμίες

6.1.2.1.1.1. Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μία χρόνια αιμογλοβινοπάθεια με σημαντική επικράτηση σε πληθυσμούς της Αφρικής, της Μεσογείου αλλά και της Ινδίας, στην ευρύτερη περιοχή της Σικελίας, στη νότια Τουρκία και στην Ελλάδα. Γενικότερα εντοπίζεται και σε περιοχές που ενδημεί η ελονοσία, όπου οι φορείς του στίγματος (HbAS, ετερόζυγοι) αποκτούν ανθεκτικότητα έναντι του *Plasmodium falciparum* της ελονοσίας. Συνιστά μία γενετικά μεταβιβαζόμενη διαταραχή υπολειπόμενου αυτοσωμικού χαρακτήρα, ως αποτέλεσμα της υποκατάστασης ενός αμινοξέος, της βαλίνης, από γλουταμινικό οξύ στην έκτη θέση της β αλυσίδας του μορίου της αιμογλοβίνης στα ερυθροκύτταρα (Παταργιάς και Αλεπόρου, 1998). Αυτή η αντικατάσταση επιφέρει αστάθεια στο μόριο της αιμογλοβίνης στην κατάσταση αποξυγόνωσης κατά την οποία η μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη, η HbS, πολυμερίζεται και προκαλεί αλλαγή στα ερυθροκύτταρα από το φυσιολογικό αμφίκυκλο δισκοειδές σχήμα σε ασύμμετρο δρεπανοειδές. Στα ετερόζυγα άτομα η δρεπάνωση συμβαίνει μόνον σε συνθήκες μεγάλης ανοξίας, όπως σε υψόμετρο 3000μ και άνω (Παταργιάς και Αλεπόρου, 1998).

Το αντικανονικό σχήμα αυτών των ερυθροκυττάρων με την τάση να προσκολλώνται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων αποφράζει τα αγγεία παρεμποδίζοντας τη φυσιολογική ροή αίματος και μειώνοντας την παροχή οξυγόνου σε

όργανα και ιστούς. Επιπρόσθετα, τα δρεπανόμορφα κύτταρα είναι εξαιρετικά ευαίσθητα σε αιμόλυση, προκαλώντας στα νοσούντα άτομα χρόνια αναιμία (Azam and Bhatti, 2006).

Οι σκελετικές εκδηλώσεις είναι το αποτέλεσμα των αλλοιώσεων στο οστό και το μυελό των οστών λόγω χρόνιας υποξίας των ιστών η οποία αυξάνεται από επεισόδια φραγής της μικροκυκλοφορικής διαδικασίας από τα παθολογικά δρεπανοκύτταρα. Οι βασικές δυσλειτουργίες που οδηγούν στις οστικές αλλοιώσεις της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι η νέκρωση από θρόμβο του οστού και του μυελού με αντισταθμιστικό μηχανισμό την υπερπλασία μυελού των οστών, τη δευτεροπαθή οστεομυελίτιδα και τα δευτεροπαθή αναπτυξιακά προβλήματα.

Στο κρανίο η υπερπλασία της διπλής ως ψηκτροειδούς φαινομένου όρθιων ραβδώσεων (hair on-end striations) και η λέπτυνση του περιόστεου αποτελούν τα κύρια διαγνωστικά στοιχεία αλλά πρόκειται για συστημική νόσο με λύσεις και στα μακρά οστά (Azam and Bhatti, 2006). Εκτός από τη νέκρωση του οστού λόγω ενδοαγγειακών θρομβώσεων από τη συσσώρευση και το μπλοκάρισμα των ερυθροκυττάρων στις αρτηριακές και φλεβικές μικροδιόδους, περαιτέρω αλλοιώσεις έχουν διαγνωσθεί μακροσκοπικά και ακτινογραφικά στο μυελό (πιν. 22). Οστεόλυση, οστεονέκρωση, μυελοσκλήρυνση, περιοστικές αντιδράσεις, αλλοιώσεις στη σπονδυλική (σχήμα *H*) σε αμφικυρτότητα και δυστροφική μυελώδης ασβεστοποίηση, ανάπτυξη σπογγώδους οστού σε οστό, σκλήρυνση των δοκίδων σε επιμήκη οστά και παθολογικά κατάγματα συνιστούν τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά (Hershkovitz, 1997; Ortner, 2003; Schultz, 2003).

6.1.2.1.1.2. Θαλασσαιμίες

Πρόκειται για ετερογενή ομάδα κληρονομικών αιμολυτικών αναιμιών που χαρακτηρίζονται από γενετικά καθοριζόμενη έλλειψη ή απουσία σύνθεσης ή μειωμένο ρυθμό σύνθεσης μίας ή περισσότερων πολυπεπτιδικών αλυσίδων αιμοσφαιρίνης που ταξινομούνται σύμφωνα με την εμπλεκόμενη αλυσίδα, α , β , δ , σε δύο κατηγορίες, τις α - και β - θαλασσαιμίες (Παταργιάς και Αλεπόρου, 1998). Η α , α -t, alpha-t, α -θ, εκείνη που οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση των α αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης σε ομόζυγη μορφή είναι θανατηφόρα, σε ετερόζυγη είναι ασυμπτωματική ή ήπια αναιμία. Η β -t, beta-t, β -θ μορφή οφείλεται σε ελαττωμένη σύνθεση των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Η ομόζυγη μορφή (Cooley's, μεσογειακή, ερυθροβλαστική αναιμία, μείζων θαλασσαιμία) στην οποία απουσιάζει πλήρως η αιμοσφαιρίνη A, εκδηλώνεται ήδη από τη νεογνική περίοδο και χαρακτηρίζεται από αιμολυτική αναιμία με σοβαρές σκελετικές αλλοιώσεις (Lagia et al., 2007b; Ortner, 2003; Schultz, 2003; Wonke, 1998). Η ετερόζυγη μορφή, η ελάσσων, είναι

ασυμπτωματική με ήπια αναιμία. Η μικροδρεπανοκυτταρική θαλασσαιμία (sickle cell thalassemia) πρόκειται για κληρονομική αναιμία με διπλή ετεροζυγία ως προς την αιμοσφαρίνη S και τη θαλασσαιμία.

Πίνακας 22. Αρχιτεκτονική του μυελού των οστών και διαφορική διάγνωση

ΜΥΕΛΟΣ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ
Διήθηση	μυελοφθισικός
Ινώματώδης	μετάπλαση
Απλαστικός	απλαστική αναιμία
Φυσιολογικός	ανεπάρκεια φυλλικού οξέως, αναιμία χρονίας φλεγμονής, αναιμία ηπατικής ανεπάρκειας, αναιμία μυξοιδήματος ή ουραιμίας
Μεγαλοβλαστικός	έλλειψη βιταμίνης B12, κακοήθης αναιμία
Δακτυλιόσχημοι σιδηροβλάστες	σιδηροβλαστική αναιμία
+ Σίδηρος	β-θαλασσαιμία
Απουσία σιδήρου	σιδηροπενία, σιδηροπενική αναιμία, χρόνια δευτεροπαθής αναιμία, αναιμία φλεγμονής, γενετική
Υπερπλασία	μεσογειακή, σιδηροβλαστική αναιμία θαλασσαιμία, δηλητηρίαση με μόλυβδο

6.1.2.1.2. Γενετικές αναιμίες και εξελικτική πίεση της ελονοσίας

6.1.2.1.2.1. Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Το πλέον ερευνηθέν πεδίο που αφορά στην πίεση της ελονοσίας στο ανθρώπινο γονίδιο είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία και οι θαλασσαιμίες (Carter and Mendis, 2002). Η ελονοσία είναι μία λοιμώδης νόσος που προκαλείται από φορείς λοιμογόνων παραγόντων όπως είναι τα πρωτόζωα παράσιτα του γένους *Plasmodium falciparum*. Δύο είδη αυτού προσβάλλουν σοβαρά τον άνθρωπο, το *Plasmodium falciparum* και *Plasmodium vivax* και αναφέρονται ως παράσιτα της ελονοσίας. Τα παράσιτα της ελονοσίας διαδίδονται από τα θηλυκά κουνούπια *Anopheles* και πολλαπλασιάζονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, προκαλώντας συμπτώματα που περιλαμβάνουν και την αναιμία. Η ελονοσία έχει εξαιρετικά πολύπλοκο κύκλο εξέλιξης. Μετά από σύντομη παραμονή στο ήπαρ, το παράσιτο προχωρεί στα ερυθρά αιμοσφαίρια και αναπαράγεται. Το κανάλι του καλίου αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην εξέλιξη του παράσιτου της ελονοσίας.

Όπως προαναφέρθηκε, στη μεσογειακή αναιμία, εντοπίζεται μία μετάλλαξη στο γονίδιο HBB της αιμογλοβίνης παραλλάσσοντας τα ερυθρά αιμοσφαίρια σε σχήμα δρεπάνου ("sickle"). Κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής του, το παράσιτο της ελονοσίας

εδράζει στα ερυθροκύτταρα και ο μεταβολισμός του αλλάζει την εσωτερική χημεία των ερυθροκυττάρων. Τα προσβληθέντα κύτταρα κανονικά επιζούν έως ότου το παράσιτο αναπαράξει αλλά εάν το ερυθρό αιμοσφαίριο περιλαμβάνει μίγμα μη φυσιολογικής (sickle) και υγιούς αιμογλοβίνης είναι πιθανό να μεταμορφωθεί και κατασταφεί πριν το νέο δεύτερης γενιάς παράσιτο εμφανισθεί. Κατ' αυτόν τον τρόπον, άτομα ετερόζυγα στο μεταλλαγμένο αλληλόμορφο πιθανά να εμφανίσουν ήπια και ασήμαντου βαθμού αναιμία αλλά επίσης σημαντικά μειωμένη πιθανότητα να προσβληθούν από σοβαρής μορφής ελονοσία (Kwiatkowski, 2005; Παταργιάς και Αλεπόρου, 1998).

6.1.2.1.2.2. G6PD

Η γλυκόζη-6-φωσφορική δεϋδρογενάση (Glucose-6-phosphate dehydrogenase G6PD) συνιστά ένζυμο σημαντικό στο μεταβολισμό των ερυθροκυττάρων που κανονικά προστατεύει από τις επιβλαβείς επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες στα ερυθροκύτταρα. Εν τούτοις, μία γενετική ανωμαλία στο ένζυμο παρέχει σημαντική προστασία στην μόλυνση από την ελονοσία.

Πρόκειται για φυλοσύνδετη κληρονομική ασθένεια υπολειπόμενου γονιδίου και χαρακτηρίζεται από τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης-6-φωσφορικής δεϋδρογενάσης (glucose-6-phosphate dehydrogenase G6PD). Άτομα με την ασθένεια εμφανίζουν μη ανοσοποιητική αιμολυτική αναιμία, ως αποτέλεσμα πολλών παραγόντων. Είναι συνδεδεμένη με τον φαβισμό (favism), μία ανωμαλία που συνδέεται με αιμολυτική αντίδραση από κατανάλωση φάβας. Η φάβα αποτελεί βασική τροφή στους προϊστορικούς πληθυσμούς στον Ελλαδικό χώρο και αλλού στη Μεσόγειο περίπου στο 6000 π.Χ. ή πρωϊμότερα, μαζί με όσπρια. Τα όσπρια αποθέτουν και επανορθώνουν το άζωτο στο έδαφος και γίνονται συχνά αντικείμενο επίθεσης από μυκητιακές ασθένειες (*Uromyces viciae-fabae*). Συχνά περιοχές προέλευσης της φάβας σχετίζονται με ελώδεις περιοχές και ενδημική ελονοσία (Schultz, 2003α).

6.1.2.1.2.3. Μεθαιμοσφαιρινοπάθεια

Η μεθαιμοσφαιρίνη (methemoglobin) είναι μία μορφή αιμογλοβίνης που δεν δεσμεύει το οξυγόνο. Όταν η συγκεντρωσή της στα ερυθροκύτταρα είναι αυξημένη, εμφανίζεται αναιμία και υποξία ιστού, η μεθαιμοσφαιρινοπάθεια η οποία συχνά προκαλείται και από τα νιτρώδη στο πόσιμο νερό. Ο πρωταρχικός μηχανισμός της τοξικότητας σε νιτρώδη είναι η οξείδωση του δισθενούς σε τρισθενή σίδηρο (Fe^{2+} σε Fe^{3+}), παράγοντα της μεθαιμοσφαιρίνης. Αυξημένα επίπεδα προκαλούνται όταν οι

μηχανισμοί που αμύνονται εναντίον του οξειδωτικού στρες στα ερυθροκύτταρα υπερλειτουργούν και ο δισθενής σίδηρος της αιμικής κατηγορίας (ferrous ion Fe^{2+}) οξειδώνεται σε τρισθενή (ferric Fe^{3+}). Υποοξική αναιμία εμφανίζεται και σε πληθυσμούς που ζούσαν σε υψηλό υψόμετρο αλλά είχαν ταφεί χαμηλά. Υπάρχουν επιχειρήματα που υποστηρίζουν ότι η υποοξική αναιμία λειτουργεί ως προστατευτικός μηχανισμός στην ελονοσία καθώς και συγκεκριμένα είδη πρωτόζωων ελονοσίας δεν επιβιώνουν και δεν πολλαπλασιάζονται στο αίμα όταν ελλείπει ο σίδηρος.

6.1.2.1.2.4. Θαλασσαιμία

Έρευνες έχουν καταδείξει ότι η συχνότητα της β-θαλασσαιμίας σχετίζεται με το βαθμό της ενδημικότητας της ελονοσίας σε ένα δεδομένο πληθυσμό (Παταργιάς και Αλεπόρου, 1998). Ανάλογες μελέτες έχουν αποδείξει σχέσεις μεταξύ συχνότητας γονιδίων και ενδημικότητας του τύπου α-θαλασσαιμίας. Πιθανά αυτά τα γονίδια έχουν επιλεγεί στη διάρκεια της ανθρώπινης εξέλιξης (Veenemans et al., 2008). Η μείωση της αιμογλοβίνης που σχετίζεται με την λοίμωξη *P. falciparum* που συνοδεύεται από φλεγμονή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον γονότυπο. Η α+ θαλασσαιμία περιορίζει τη φθίση της αιμογλοβίνης που έχει σχέση με λοιμώξεις κυρίως αυτές που συνοδεύονται από φλεγμονές (Joy et al., 2003).

Άξιον αναφοράς είναι ότι υπερεπάρκεια φυλλικού οξέος πιθανά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο της ελονοσίας. Το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητο για τη σύνθεση και επιβίωση του DNA και της ανάπτυξης του παρασίτου της ελονοσίας (Metz, 2007). Ο συνδυασμός σιδήρου και φυλλικού οξέος αυξάνει την πιθανότητα προσβολής από ελονοσία. Οι μηχανισμοί όπου επάρκεια σιδήρου ωφελεί το παράσιτο είναι προβληματικοί. Ο κύριος λόγος της αναιμίας της ελονοσίας είναι η ελαττωματική κατανομή του σιδήρου και η υποπίεση της ερυθροποίησης παρά η βίαιη αύξηση της γενικευμένης σιδηροπενίας (Prentice et al., 2007). Πρόσφατη έρευνα επιβεβαιώνει ότι η ασυμπτωματική παρασιτεμία ελονοσίας σχετίζεται με αυξημένη επσιδίνη (hepcidin) και αναιμία και ελαττωματική κατανομή σιδήρου (Quirijn de Mast et al., 2010).

6.1.2.1.1.3. Αιμολυτική νόσος του νεογέννητου (εμβρυική ερυθροβλάστωση)

Η αιμολυτική νόσος του νεογέννητου αποτελεί αλλοάνοση (alloimmune) νόσο που εμφανίζεται στο έμβρυο όταν τα IgG αντισώματα, που έχουν από τη μητέρα διοχετευθεί στο βρέφος δια μέσω του πλακούντα, περιλαμβάνουν ορισμένα που επιτίθενται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια διαλύονται και το έμβρυο παρουσιάζει

δικτυοερυθροκυττάρωση και αναιμία σε ελαφρά ή σοβαρή μορφή. Σε σοβαρά ή μετρίου σταδίου, πολλοί ερυθροβλάστες εντοπίζονται στο αίμα εξ ου και το όνομα της νόσου. Πολλά νεογέννητα εμφανίζουν αναιμία, η οποία είναι πολυπαραγοντική και εμφανίζουν χαμηλή ερυθροποίηση.

Η ιδιοπαθής απλαστική αναιμία, οξεία ή χρόνια, προκαλείται από τραυματισμό των εμβρυονικών ερυθροκυττάρων τα οποία δεν είναι δυνατόν να παράγουν ερυθροκύτταρα. Είναι αγνώστου αιτίας και εμφανίζεται πιθανά πριν τη γέννηση με στάδια χειροτέρευσης.

Δευτερογενής αναιμία αναπτύσσεται στη λευχαιμία, όπου ο υψηλά κυτταρικός μυελός προκαλεί λοίμωξη, αιμορραγία και αναιμία. Στη μυελοσκληρήνωση (myelofibrosis) σκληραίνει ο μυελός των οστών και εμφανίζεται φλεγμονή του ιστού που συχνά οδηγεί σε λευχαιμία (Pangalis et al., 2002).

6.1.2.1.4. Μεγαλοβλαστική αναιμία

Η μεγαλοβλαστική αναιμία οφείλεται σε έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος. Σε αυτές τις καταστάσεις, ο μυελός των οστών είναι μεγαλοβλαστικός, δηλαδή παρατηρούνται σε αυτόν μεγαλύτερα κύτταρα από το φυσιολογικό, και σχετίζεται με τη μη απορροφησιμότητα των κομπαλαμίνων (Beck, 1991). Η κομπαλαμίνη αναφέρεται σε διαφορετικές ουσίες όπως, κυανοκομπαλαμίνες, υδροξοκομπαλαμίνες, μεθυλοκομπαλαμίνες και αδενουλικοκομπαλαμίνες κύρια δεσμευμένες στις πρωτεΐνες (Carmel, 2003). Η διαδικασία της απορρόφησης διενεργείται σε στάδια. Οι κομπαλαμίνες απελευθερώνονται από τις πρωτεΐνες τους μέσα από την δραστηριοποίηση οξέος ή πεψίνης στο στομάχι. Δεσμεύονται στις R πρωτεΐνες-γλυκοπρωτεΐνες που εκκρίνονται στη σίελο και στο γαστρικό υγρό. Το σύμπλεγμα κομπαλαμίνη-πρωτεΐνη αποβάλλεται έπειτα από παγκρεατικές διαδικασίες. Αυτή η γλυκοπρωτεΐνη διμερίζεται και κάθε τμήμα αυτού του διμερούς δεσμεύει ένα μόριο της κομπαλαμίνης καθιστώντας το σύμπλεγμα ανθεκτικό στην πέψη. Η διαμόρφωση του συμπλέγματος κομπαλαμίνη-εσωτερικός παράγων (intrinsic factor) φαίνεται αναγκαία για την απορρόφηση της βιταμίνης στην απόληξη του ειλεού δια μέσου ενός ενεργοποιημένου συστήματος μεταφοράς. Η μεμβράνη της απόληξης ειλεού περιέχει ένα συγκεκριμένο δέκτη για το σύμπλεγμα του διμερούς και η σημαντικότητα στη διαδικασία τεκμηριώνεται από την ύπαρξη γενετικού συνδρόμου μη απορροφησιμότητας της βιταμίνης B12 εξ αιτίας της ανωμαλίας αυτού του δέκτη. Επακόλουθα, η απορρόφηση εμποδίζεται λόγω του παθολογικού χαμηλού pH στον ειλεό, που απαντάται σε ορισμένες ασθένειες. Το βασικό πρόβλημα στην απορρόφηση της βιταμίνης B12 έγκειται στη λεπτή διαχωριστική γραμμή μεταξύ των διατροφικών αναγκών

στη βιταμίνη και τη μέγιστη δυνατότητα απορροφησιμότητας στην διαδικασία των σταδίων που προαναφέρθηκαν. Οι κομπαλαμίνες είναι δυνατόν να απορροφηθούν παθητικά επίσης αλλά το παθητικό μονοπάτι είναι κρίσιμο μόνο για το 1 ή 2% της απορροφηθείσας βιταμίνης, εξηγώντας την εμφάνιση της αναιμίας όταν ένα από τα στάδια δεν λειτουργεί σωστά (Remacha et al., 2008).

Η πλέον συχνή αιτία της μη απορροφησιμότητας της βιταμίνης B12 είναι η έλλειψη του εσωτερικού παράγοντα (intrinsic factor), μία αυτοάνοση κατάσταση γενετικής αιτιολογίας (τα αυτοαντισώματα στοχεύουν ή τα τοιχωματικά κύτταρα ή τον εσωτερικό παράγοντα). Ο εσωτερικός παράγον (intrinsic factor) συνιστά μία γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου και το γαστρικό υγρό. Η περιοχή οικοδόμησης του intrinsic factor ποικίλλει ανά είδος. Στον άνθρωπο σχηματίζεται στον θόλο του στομάχου. Είναι απαραίτητος για την απορρόφηση της βιταμίνης B12 στην απόληξη του ειλεού (Wilson et al, 2009).

Με την προϋπόθεση ότι όλα τα στάδια οδηγούν σε αποτελεσματική απορρόφηση της B12 επαρκώς, η παρουσία σημαντικού αριθμού βακτηρίων που παράγουν κομπαλαμίνες στον ειλέο εξηγεί μία απότομη αύξηση στην απορρόφηση και οδηγεί σε υψηλότερα επίπεδα της βιταμίνης στο αίμα. Φυσιολογικά, η διατροφική βιταμίνη B12 απορροφάται αποκλειστικά από τον ειλέο όταν είναι δεσμευμένη από τον εσωτερικό παράγοντα (intrinsic factor).

Στην εξέλιξη σε κακοήγη αναιμία η διαδικασία είναι ασύμβατη λόγω της απώλειας των τοιχωματικών κυττάρων με αποτέλεσμα την ανεπαρκή απορρόφηση της βιταμίνης, όπου μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγεί σε έλλειψη βιταμίνης B12 και επακόλουθα μεγαλοβλαστική αναιμία. Αυτή η αναιμία είναι αποτέλεσμα της αδυναμίας του οργανισμού να παράγει DNA σε επαρκείς ποσότητες για τη σύνθεση των αιμικών κυττάρων, λόγω της διακοπής ενός βιοχημικού μονοπατιού που εξαρτάται από την βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ, που λειτουργούν ως συμπαραγόντες, και συνθέτει τη θειαμίνη, ένα συστατικό του DNA. Συνήθως, κυρίως σε εύκρατα κλίματα, η αιτία για την ελαττωματική δέσμευση της βιταμίνης B12 από τον intrinsic factor είναι η αυτοάνοση ατροφική γαστρίτις, όπου τα αντισώματα κατευθύνονται εναντίον των τοιχωματικών κυττάρων με αποτέλεσμα αυτά να καταστρέφονται και εναντίον του intrinsic factor αυτού καθαυτού, καθιστώντας τον ανίκανο να δεσμεύσει τη βιταμίνη B12. Σπανιότερα, απώλεια των τοιχωματικών κυττάρων πιθανά οφείλεται σε ευρεία ατροφική γαστρίτιδα μη αυτοάνοσης προέλευσης όπως στην χρόνια γαστρίτιδα διαφορετικής αιτιολογίας (λοίμωξη από *Helicobacter pylori*) (Wilson et al, 2009).

Επίσης παγκρεατική ανεπάρκεια (pancreatic exocrine insufficiency) εμπλέκεται στην ομαλή αποδόμηση της βιταμίνης B12 από τις δεσμευμένες της πρωτεΐνες στο έντερο, εμποδίζοντας την απορρόφησή της δια μέσω του δικτύου του intrinsic factor.

Στη διαφορική διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας, άλλες κατηγορίες έλλειψης βιταμίνης B12 πρέπει να ληφθούν υπόψη εκτός από την κακοήθη αναιμία. Παραδείγματος χάριν, η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 που προκαλεί μεγαλοβλαστική αναιμία και πιθανά διαγνωσθεί εσφαλμένα ως κακοήθης αναιμία, ενδέχεται να προέρχεται από λοίμωξη με ταινία, το *Diphyllobothrium latum*, λόγω του ανταγωνισμού του παράσιτου για τη βιταμίνη B12.

Η διάγνωση της κακοήθους αναιμίας (pernicious anemia) πρώτιστα απαιτεί τεκμηρίωση για μεγαλοβλαστική αναιμία με την αξιολόγηση του μέσου αιμοσφαιρικού όγκου (mean corpuscular volume MCV) και του μέσου αιμοσφαιρικού όγκου συγκέντρωσης της αιμογλοβίνης (mean corpuscular hemoglobin concentration MCHC).

Στη μεγαλοβλαστική αναιμία της θειαμίνης, αυτοάνοσο νόσημα, η μετάλλαξη στον δίαυλο transporter-1 (hTHTTR-1) αναγνωρίζεται ως η βασική αιτία.

Μελέτες σε εξέλιξη δείχνουν ότι ελαττωματική βιοσύνθεση των πυρηνικών ιστόνων πλούσιων σε αργινίνη φαίνεται να αποτελεί ένα σύνηθες μοριακό γεγονός που υπολανθάνει στην εξέλιξη της μεγαλοβλάστωσης με ή άνευ προβληματικής σύνθεσης DNA (Das et al., 2005). Περαιτέρω, διαφαίνεται ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της παθολογίας της κομπαλαμίνης και πιθανού ενζύμου στα θηλαστικά εξαρτώμενου από την Cbl και ενός αγνώστου γενετικού ή/και περιβαλλοντικού παράγοντα (Allen et al., 1993; Weiss et al., 2004). Η μετατροπή της διατροφικής βιταμίνης σε ενδοκυτταρικό δραστηριοποιημένο συνένζυμο είναι περίπλοκη και απαιτεί πολλές διεργασίες φυσιολογίας και βιοχημείας. Επίσης έχει τεκμηριωθεί η κληρονομική δυσλειτουργία της μεταφοράς του φυλλικού οξέος από το έντερο (Fowler, 1998).

Η ανεπάρκεια της κομπαλαμίνης σε νεογνήτο συνήθως προέρχεται από τη μητέρα ως μεγαλοβλαστική αναιμία. Ενδογενή λάθη στο μεταβολισμό της κομπαλαμίνης επηρεάζουν την απορροφητικότητα, την μεταφορά της καθώς και τον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό. Σημαντική είναι η αναγνώριση των μεταλλάξεων σε συγκεκριμένα γονίδια που προκαλούν τη νόσο (Whitehead, 2006).

Η κληρονομική εφηβική μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω έλλειψης της κομπαλαμίνης είναι αποτέλεσμα των δυσλειτουργιών στην απορροφητικότητα της Cbl. Υπάρχει απουσία της βιταμίνης B12 στην εγγενή κακοήθη αναιμία λόγω της ανεπάρκειας του intrinsic factor και μεγαλοβλαστική αναιμία λόγω της επιλεκτικής

εντερικής δυσαπορρόφησης της βιταμίνης B12. Σε κλινική περίπτωση ασθενούς με μεγαλοβλαστική αναιμία εξ αιτίας ανεπάρκειας του intrinsic factor, ο ασθενής είναι ετερόζυγος στο γονίδιο GIF με σημειακή μετάλλαξη από τη μητέρα του και με αλλαγή από τον πατέρα του (Jiménez et al., 2008).

Σχετικά με την διαφορική διάγνωση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας, κριτήριο συνιστά ο διαχωρισμός της υποκλινικής και κλινικής παθολογίας, παρά την αλληλοεπικάλυψη. Τεκμηριώνεται η γενετική ετερογένεια και ποικιλομορφία στην έκφραση της νόσου με πολυμορφισμούς σε γονίδια για ένζυμα και πρωτεΐνες τα οποία σχετίζονται με το μεταβολισμό των κομπαλαμίνων και του φυλλικού οξέος (Carmel et al., 2003). Η έρευνα του προφίλ ειδικών δεσμών των κομπαλαμίνων καταδεικνύουν ότι γνωστές μεταλλάξεις επιδρούν στη δέσμευση των κομπαλαμίνων σε πρωτεΐνες άγνωστες έως και πρόσφατα (Moras et al., 2007).

Η κακαοήθης αναιμία (Pernicious anemia, Biermer's anemia, Addison's anemia, Addison-Biermer anemia) συχνά χρησιμοποιείται λανθασμένα για να χαρακτηρίσει τη μεγαλοβλαστική αναιμία που οφείλεται σε οποιαδήποτε αιτία της έλλειψης B12 (Remacha et al., 2008). Η κακαοήθης αναιμία είναι δυνατόν να διαγνωσθεί με την αξιολόγηση της άμεσης αιτίας της, την έλλειψη της βιταμίνης B12 (με τη μέτρηση των B12 επιπέδων του ορού). Το τεστ Schilling χρησιμοποιείται για τη διάκριση της αναιμίας από άλλες αιτίες της αβιταμίνωσης της B12, κυρίως της δυσαπορροφητικότητας (Kumar, 2007; Marble et al., 2008; Masnou et al., 2007).

Η Fanconi αναιμία είναι μία σπάνια γενετική αναιμία που οφείλεται σε μεταλλάξεις ή αλλαγές σε ένα από επτά διαφορετικά γονίδια, όπου το μεταλλαγμένο αντίγραφο του γονιδίου κληρονομείται και από τους δύο γονείς. Εκφράζεται και με υποπλασία του μυελού των οστών.

6.1.2.1.3. Αναιμίες λόγω δυσλειτουργίας μεταβολισμού του σιδήρου

6.1.2.1.3.1. Βιοχημεία του σιδήρου

Ο σίδηρος αποτελεί συστατικό της αιμογλοβίνης, μυογλοβίνης και άλλων ενζύμων και δρα ως μεταφορέας οξυγόνου και ηλεκτρονίων, ως καταλύτης στην οξειδωση και σε άλλες μεταβολικές οδούς, ενώ διαδραματίζει ποσοτικά τον σημαντικότερο ρόλο στον οξειδωτικό μεταβολισμό, στην κυτταρική ανάπτυξη και στον πολλαπλασιασμό, όπως στη μεταφορά και αποθήκευση. Ο σίδηρος λειτουργεί, μεταφέρεται και αποθηκεύεται ως συστατικό ποικιλίας των ενώσεών του και ποτέ ως ελεύθερο κατιόν γιατί είναι επικίνδυνος. Στον άνθρωπο μεταφέρεται και αποθηκεύεται μέσω 3 πρωτεϊνών: της

τρανσφερρίνης, του υποδοχέα της τρανσφερρίνης και της φερριτίνης. Η τρανσφερρίνη ή σιδηροφυλλίνη είναι η πρωτεΐνη μεταφοράς του σιδήρου στο αίμα για τις ανάγκες των ιστών και συντίθεται κυρίως στο ήπαρ. Η φερριτίνη είναι η κύρια πρωτεΐνη αποθήκευσης του σιδήρου και αποτελείται από ένα πρωτεϊνικό περίβλημα (αποφερριτίνη), στο κέντρο του οποίου υπάρχει κοιλότητα όπου αποθηκεύεται ο σίδηρος. Δύναται να αποθηκεύσει έως και 4.500 άτομα σιδήρου, τα οποία αποδίδονται με ευχέρεια για να χρησιμοποιηθούν. Η στάθμη της στο αίμα ανακλά το σίδηρο των "αποθηκών". Η αιμοσιδηρίνη είναι μορφή αποθήκευσης του σιδήρου και αποτελείται από αδιάλυτα κοκκία σιδήρου χωρίς πρωτεϊνικό κέλυφος. Αποτελούν τις πλέον μόνιμες "αποθήκες" και συνήθως αναγνωρίζονται ως παθολογικές εναποθέσεις (Ryan, 1997; Wrighting and Andrews, 2008).

Η πλέον σημαντική κατηγορία των σιδηροδεσμευτικών πρωτεϊνών περιέχει τα μόρια αίμης τα οποία περιέχουν σίδηρο στο κέντρο τους. Η αίμη αποτελεί μία προσθετική ομάδα που δομείται από ένα άτομο σιδήρου που περικλείεται στο κέντρο ενός μεγάλου οργανικού δακτυλίου, της πορφυρίνης. Δεν περιέχουν όλες οι πορφυρίνες σίδηρο αλλά ένα σημαντικό μέρος των μεταλλοπρωτεϊνών που εγκλείουν πορφυρίνη περιέχουν αίμη. Οι άνθρωποι και τα περισσότερα βακτήρια χρησιμοποιούν ποικίλες μορφές της αίμης, αντιοξειδωτικές αντιδράσεις και διαδικασίες μεταφοράς ηλεκτρονίων. Αυτές οι διαδικασίες και αντιδράσεις χρησιμοποιούνται για την οξειδωτική φωσφορυλίωση, πρωταρχική πηγή ενέργειας των ανθρώπινων γονιδίων (Hershkovitz, 1997).

Περί το 10% του φυσιολογικού σιδήρου, 10-20mg διατροφικού, απορροφάται ημερησίως, επαρκής ποσότητα για να εξισορροπήσει την 1-2 mg ημερήσια απώλεια από την αποβελβράνωση των επιθηλίων. Μεγαλύτερη ποσότητα απαιτείται σε ήπιες αιμορραγίες, σε παιδική ηλικία και εγκυμοσύνη, έως 20%. Ο σίδηρος απορροφάται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα (τμήμα λεπτού εντέρου). Μία πρωτεΐνη μεταφορέας, ο δισθενής μεταφορέας transporter 1 (DMT1), διευκολύνει τη μεταφορά του σιδήρου δια των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Η DMT1 επίσης προάγει την αναρρόφηση άλλων ωφέλιμων (μαγγάνιο, κοβάλτιο, ψευδάργυρος, χαλκός) και επιβλαβών (κάδμιο, μόλυβδος) ιχνομετάλλων. Ο απορροφηθείς σίδηρος δεσμεύεται στο αίμα του κυκλοφορικού δια της γλυκοπρωτεΐνης τρανσφερρίνης. Η μεγαλύτερη ποσότητα του σιδήρου χρησιμοποιείται στο μυελό των οστών για την ερυθροποίηση.

Η απορρόφηση του σιδήρου ρυθμίζεται από τρεις βασικούς μηχανισμούς. Ο διατροφικός ρυθμιστής, όπου η βραχυπρόθεσμη αύξηση του διατροφικού σιδήρου δεν απορροφάται καθώς τα μεμβρανώδη βλεννώδη κύτταρα έχουν υπερσυσσωρεύσει σίδηρο παρεμποδίζοντας την επιπρόσθετη απορρόφηση. Ο ρυθμιστής αποθηκών, όπου, καθώς

φθίνουν οι αποθήκες του σιδήρου, η βλεννώδης μεμβράνη λαμβάνει σήμα να αυξήσει ομαλά την απορροφητικότητα του σιδήρου. Ο ρυθμιστής ερυθροποίησης, όπου, ως απάντηση στην αναιμία, τα ερυθροειδή κύτταρα θα στείλουν σήμα στην βλεννώδη μεμβράνη για σημαντική αύξηση της απορροφητικότητας του σιδήρου (Wrighting and Andrews, 2008).

Η μεγαλύτερη ποσότητα του σιδήρου ανακυκλώνεται όταν τα παλαιά ερυθρά κύτταρα αποβάλλονται από την κυκλοφορία και καταστρέφονται, όπου ο σίδηρος που περιέχουν καθαρίζεται από τα μακροφάγα και επιστρέφει στην αποθηκευτική δεξαμενή για επαναχρησιμοποίηση (Weinberg, 1992). Η ομοιοστασία του σιδήρου ρυθμίζεται σημαντικά δια της εντερικής αναρρόφησης. Η αυξανόμενη απορροφητικότητα σηματοδοτείται από τη φθίση αποθηκών σιδήρου, υποξία και ερυθροποιητική δραστηριοποίηση. Οι εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν την αξιολόγηση του σιδήρου ορού και ικανότητα δέσμευσης όγκου σιδήρου με μέτρηση του ποσοστού κορεσμού της τρανσφερρίνης.

Ο διατροφικός σίδηρος, κυρίως μη αιμικός (ανόργανος), προέρχεται κυρίως από σίδηρο σε χορταρικά. Ένα μικρό μέρος σιδήρου προέρχεται από τις αιμικές πρωτεΐνες, την αιμογλοβίνη και μυογλοβίνη, ανιχνεύσιμες στη ζωική πρωτεΐνη. Ο αιμικός σίδηρος είναι κατά κανόνα επαρκώς απορροφήσιμος και δεν επηρεάζεται από τους ενισχυτές ή αναστολείς της απορροφητικότητας του μη αιμικού σιδήρου. Ο σίδηρος που προέρχεται από φυτικές τροφές, ο μη αιμικός σίδηρος, παρουσιάζει πολύ χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα στο 3-8% και με σημαντική ποικιλομορφία στο ποσοστό απορρόφησής του. Ο αιμικός σίδηρος είναι κατά 12-20% πλέον απορροφήσιμος.

Έχει αναφερθεί ότι ο σίδηρος δυνητικά αλληλεπιδρά με την απορροφητικότητα του μαγγανίου. Επιπρόσθετα και άλλες πρωτεΐνες έχουν πρόσφατα ερευνηθεί που θεωρούνται σημαντικές στο βιοχημικό μονοπάτι της απορροφητικότητας του σιδήρου. Ο ενεργοποιητής της μεταφοράς του σιδήρου SFT (Stimulator of Iron Transport) θεωρείται ότι διευκολύνει την απορροφησιμότητα του δισθενούς και τρισθενούς σιδήρου, ενώ η επσιδίνη (hepcidin) είναι σημαντική στη μεταφορά του σιδήρου από τα εντεροκύτταρα στο πλάσμα (Hallberg, 2001).

6.1.2.1.3.1.1. Διαφορετικά μονοπάτια στο μηχανισμό μεταφοράς των Fe^{2+} και Fe^3

Πειραματικές εργασίες δείχνουν ότι, παρόλο που ο δισθενής και ο τρισθενής σίδηρος εισέρχονται στα κύτταρα μέσω διαφορετικών μονοπατιών, δεν υπάρχουν ακριβή στοιχεία για το ποιο μονοπάτι κυριαρχεί στον άνθρωπο (Conrad and Umbreit, 2000;

Conrad et al., 2000). Πολλοί αλληλοεπιδρώντες παράγοντες συμβάλλουν στις ανάγκες του οργανισμού σε σίδηρο καθώς η πρόσληψη δεν είναι ισοδύναμη με το βαθμό απορροφησιμότητας των διατροφικών στοιχείων (πιν. 23). Άλλα διατροφικά στοιχεία, όπως αμινοξέα, ασκορβικό οξύ και πρωτεΐνες, βοηθούν στην απορρόφηση του σιδήρου. Κατά συνέπεια, όταν ελλείπουν από τη διατροφή στοιχεία όπως βιταμίνες ή συγκεκριμένες πρωτεΐνες εμποδίζουν τη δυνατότητα του οργανισμού να απορροφήσει σίδηρο, με αποτέλεσμα τη διατροφική σιδηροπενία που συχνά είναι επακόλουθο και άλλων διατροφικών διαταραχών. Μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό του μη αιμικού σιδήρου αυξάνεται έως 200-300% όταν συνυπάρχουν μεγάλες ποσότητες βιταμίνης C. Ο χαλκός, το κοβάλτιο (ιχνοστοιχείο που ανιχνεύεται στη βιταμίνη B12), το μαγγάνιο και ορισμένα αμινοξέα αυξάνουν την απορροφητικότητα του μη αιμικού σιδήρου (Hallberg, 2001). Φυτικά στοιχεία που βρίσκονται σε σιτηρά αποτελούν βασικούς αναστολείς της απορροφησιμότητας του σιδήρου (Teucher et al., 2004).

Για να λειτουργήσει υγιώς ο σίδηρος πρέπει να δεσμευτεί σε μία πρωτεΐνη. Στερεοί, κρυσταλλικοί ηλεκτρολύτες του χαλκού, μαγγανίου, μολυβδένιου καθώς και της βιταμίνης A και του συμπλέγματος της B απαιτούνται για την ολοκλήρωση της πλήρους απορροφητικότητας του σιδήρου. Ο αιμικός σίδηρος (το σύμπλεγμα σιδήρος-πορφυρίνη) απορροφάται ακέραιος. Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι δύο διατροφικές δυσλειτουργίες (της βιταμίνης A και της ριβοφλαβίνης) οδηγούν σε ελλατωματική απορρόφηση και χρήση σιδήρου (Lynch, 2007).

Είναι άξιον αναφοράς ότι, ενώ η μαγειρική διαδικασία μειώνει της βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου κατά 40%, οι τεχνικές παρασκευής κάποιων τροφών αυξάνουν την ποσότητα του διαθέσιμου σιδήρου όπως, η χρήση στάχτης ή το τρίψιμο και άλεσμα (Walker, 1986). Αντίθετα, η πρακτική της πρόσθεσης ασβεστίου, φωσφόρου ή αλκαλικών διαλυμάτων κατά την παρασκευή της τροφής εμποδίζει την απορροφητικότητα του σιδήρου με το να τον καθιστά αδιάλυτο (Ryan, 1997). Το διατροφικό ασκορβικό οξύ προάγει την απορροφητικότά του διατηρώντας τον σε διαλυτή και βιοδιαθέσιμη μορφή. Το ασβέστιο κυρίως είτε στο γάλα είτε ως ανόργανο άλας σε μεγάλο βαθμό εμποδίζει την απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου. Αν και η απορρόφηση του σιδήρου από το ανθρώπινο γάλα αγγίζει περίπου το 50%, το επίπεδο του ανθρωπίνου γάλακτος σε περιεκτικότητα σιδήρου είναι πολύ χαμηλή σχετικά με τις ανάγκες του εμβρύου/νηπίου (Janssens, 1981). Έρευνες έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια του πρώτου σταδίου του σκορβούτου, όταν η βιταμίνη C παρουσιάζει έλλειψη, τα επίπεδα του σιδήρου ορού μειώνονται κατά 50% του φυσιολογικού. Κατά τη δεύτερη φάση του σκορβούτου, όταν

υπήρχε απώλεια βάρους, παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση έως 10-15% (Gosiewska et al., 1996). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η σιδηροπενία συχνά εκφράζεται πρώιμα κατά τη διάρκεια της ανεπάρκειας της βιταμίνης C και οδηγεί σε αλλαγές στην έκφραση των πρωτεϊνών που σχετίζονται με το σίδηρο. Άλλα φαινόμενα, όπως απώλεια βάρους σε σοβαράς μορφής σκορβούτο, πιθανά σχετίζονται με αυτήν τη ρύθμιση (Ryan, 1997).

Πίνακας 23. Παράγοντες απορροφησιμότητας του σιδήρου

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ	
Φυσική κατάσταση (βιοθεσιμότητα)	αίμη>Fe ²⁺ >Fe ³⁺
Αναστολείς	φυτικά, τανίνες, πηλός, υπερφόρτωση αντιοξικά
Ανταγωνιστές	μόλυβδος, κοβάλτιο, στρόντιο, μαγγάνιο ψευδάργυρος
Ενισχυτές	ασκορβικό οξύ, κιτρικό άλας, αμινοξέα σιδηροπενία

6.1.2.1.3.2. Σιδηροπενική αναιμία

Πρόκειται για αναιμία ποικίλλουσας βαρύτητας με μείωση MCV (<80) και MCHC (<30), χαμηλό σίδηρο ορού (<10 $\mu\text{mol/l}$), αυξημένη σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού (TIBC), χαμηλό συντελεστή κορεσμού της τρανσφερριτίνης (<15%) και χαμηλή φερριτίνη ορού (<10 $\mu\text{g/Lt}$). Κατά την εμβρυική, προνηπιακή και νηπιακή ηλικία, η έλλειψη αποθεμάτων σιδήρου προκαλεί σιδηροπενία και παρόλο που οι ποσότητες στο ηλικιακό αυτό διάστημα έχουν εγκαθιδρυθεί, εν τούτοις η σιδηροπενία παραμένει μία από τις σημαντικότερες νόσους παγκοσμίως σε ποσοστό 20-25% με ορισμένες χώρες να αγγίζουν και το 50% (Ryan, 1997). Θεωρητικά, η σιδηροπενία είναι στατιστικά επικρατούσα σε νεαρές ηλικίες καθότι η γρήγορη ανάπτυξη προϋποθέτει και μεγάλες ποσότητες σιδήρου τη στιγμή που η διατροφή εμπεριέχει περιθωρικά αποθέματα σε σίδηρο. Κατά τη γέννηση το έμβryo τροφοδοτείται με ποσότητες σιδήρου σε μορφή αιμογλοβίνης και σιδήρου για διάστημα 4 έως 6 μηνών. Μετά το διάστημα αυτό υπάρχει μεγαλύτερη εξάρτηση από τον διατροφικό σίδηρο. Η ταχεία αυξητική διαδικασία σε συνδυασμό με τη χαμηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο του ανθρώπινου και ζωικού γάλακτος έχει ως αποτέλεσμα την φθίση στην αποθήκευση σιδήρου (Dallman et al., 1980). Εάν η περίοδος γαλακτισμού και απογαλακτισμού είναι μεγάλης διάρκειας συχνά αναπτύσσεται αναιμία. Όπως αναφέρθηκε, μικρό μέρος του σιδήρου από τη διατροφή απορροφάται. Το ποσοστό που

αποθηκεύεται εξαρτάται από την επάρκεια των αποθηκών σιδήρου, τη μορφή και ποσότητα του σιδήρου της διατροφής και την αλληλοεπίδραση των τροφικών κατηγοριών ή/και ιχνοστοιχείων που αυξάνουν ή ελαττώνουν τη διαθεσιμότητα του σιδήρου για απορροφητικότητα (Cook, 1995; Provan, 1999; Ryan, 1997).

Κατά τη σιδηροπενία η απορροφητικότητα του σιδήρου αυξάνεται. Παρόλα αυτά η απόκριση μπορεί να μην είναι αρκετή να εμποδίσει το αναιμικό επεισόδιο όταν το ποσό του σιδήρου από τη διατροφή δεν είναι επαρκές. Στους ενήλικες περίπου το 95% από τον απαραίτητο σίδηρο ανακυκλώνεται από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μόνο το 5% παράγεται από διατροφικές πηγές. Εξ άλλου, την κύρια πηγή του σιδήρου αποτελεί το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα παρά η διατροφή (Ryan, 1997). Αντίθετα, λόγω της ταχύτατης παραγωγής και επέκτασης των επιπέδων αιμογλοβίνης και μυογλοβίνης σε έμβρυα και νήπια, στην ηλικία αυτή η ανάγκη σε σίδηρο αγγίζει το 30% από την διατροφή (Bothwell, 1995; Uchida, 1995). Η εξέλιξη της σοβαρότητας της σιδηροπενίας είναι κατά κανόνα βαθμιαία και αποτελεί το τελευταίο στάδιο μίας σειράς τριών επεισοδίων. Στο πρώτο στάδιο, η ποσότητα του σιδήρου που απαιτείται για τη σύνθεση της αιμογλοβίνης και άλλων μεταβολικών λειτουργιών μετακινείται από τις αποθήκες των ιστών με αποτέλεσμα τη φθίση των αποθεμάτων σιδήρου και μείωση της φερριτίνης ορού. Στο δεύτερο στάδιο εντοπίζεται σιδηροπενία χωρίς εμφάνιση αναιμίας με χαμηλή ποσότητα σιδήρου, χαμηλό απόθεμα στις αποθήκες και στην ποσότητα που πρέπει να μεταβιβασθεί, με αποτέλεσμα την ερυθροποίηση με χαμηλό σίδηρο χωρίς αναιμικό φαινόμενο. Τελικά, η κατάληξη της συνεχούς φθίσης αποθεμάτων σιδήρου εκφράζεται σε αναιμικό επεισόδιο, τη σιδηροπενική αναιμία (Conrad et al. 2000; HersHKovitz, 1997; Ryan, 1997; Ortner, 2003; Schultz, 2003).

Η σιδηροπενία χαρακτηρίζεται από ερυθροκύτταρα μειωμένου μεγέθους οπότε ο μέσος όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων (mean corpuscular volume MCV) είναι χαμηλότερος. Ο σίδηρος ορού είναι χαμηλός ενώ η ικανότητα δέσμευσης του σιδήρου ορού αυξημένη ώστε ο κορεσμός τρανσφερρίνης είναι πολύ χαμηλός (πίν. 24) με παρεμπόδιση δια κυτοκινών στη μεταφορά του σιδήρου από τις αποθηκευτικές δεξαμενές στους ερυθροποιητικούς προδρόμους στο μυελό των οστών.

Πίνακας 24. Στάδια εξέλιξης σιδηροπενικής αναιμίας (ανατύπωση από Ryan, 1997)

Τιμές σιδήρου	Φθίση αποθηκών	Σιδηροπενία	Αναιμία
↓Φεριττίνη ορού	→ →	→ →	→ →
↓Κορεσμός τρανσφερρίνης		→ →	→ →
↑Υποδοχέας τρανσφερρίνης		→ →	→ →
↑Πρωτοπορφυρίνη ερυθροκυττάρων		→ →	→ →
↓Αιμογλοβίνη			→ →
↓MCV			→ →

Η σιδηροπενία αποτελεί σύμπτωμα ενός αριθμού νόσων με διαφορετική αιτιολογία. Μελέτες σιδηροπενίας οφείλουν να λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο επίπεδα αιμογλοβίνης αλλά και αιμορραγικά επεισόδια, χρόνιες ασθένειες και επιδράσεις από άλλους γενετικούς ή/και περιβαλλοντικούς παράγοντες πέραν της διατροφικής ποιότητας (Olivares et al., 2002, 2007).

Μελέτες δείχνουν ότι συχνά σε σιδηροπενία έχει παρατηρηθεί αυξημένη απορρόφηση μαγγανίου. Το μαγγάνιο θεωρείται από τα πλέον μη τοξικά ιχνοστοιχεία (από πόσιμο νερό) με μόνη επίπτωση τη μείωση της ενσωμάτωσης του σιδήρου στην αιμογλοβίνη. Τα νήπια κατακρατούν περισσότερο μαγγάνιο από τους ενήλικες πιθανά διότι απορροφούν περισσότερο και αποβάλλουν λιγότερο. Ο σίδηρος και το μαγγάνιο συμμετέχουν σε κοινούς κυτταρικούς υποδοχείς και θεωρούνται σημαντικά στοιχεία στην υγεία (Wander et al., 2008). Εν τούτοις υπάρχουν διστάμενες απόψεις ως προς τα κλινικά ευρήματα αυτής της συσχέτισης. Έχει τεκμηριωθεί ότι ο βαθμός ανεπαρκούς ερυθροποίησης καθορίζει την κατανομή του σιδήρου στον ιστό και ότι αυτή σε συνδυασμό με την περιεκτικότητα σε σίδηρο ρυθμίζουν την επσιδίνη (hepcidin) και άλλα ρυθμιστικά γονίδια σιδήρου (Camberlein et al., 2008).

6.1.2.1.3.3. Σιδηροβλαστική αναιμία

Η σιδηροβλαστική αναιμία οφείλεται στην ανώμαλη παραγωγή ερυθροκυττάρων, συχνά ως επί μέρους διαδικασία των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων. Το σώμα διαθέτει σίδηρο αλλά δεν τον ενσωματώνει στην αιμογλοβίνη. Εμφανίζονται σιδηροβλάστες, εμπύρνηνα ερυθροκύτταρα με κοκκιώδη στοιχεία σιδήρου στο κυτόπλασμα. Η βιοσύνθεση

λαμβάνει χώρα στο μιτοχόνδριο και αδυνατεί να οικοδομήσει κανονικά ένα μόριο αίμης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εναπόθεση του σιδήρου στο μιτοχόνδρια που δημιουργούν ένα δακτύλιο γύρω από τον πυρήνα του εξελισσόμενου ερυθροκυττάρου. Κάποιες φορές εμφανίζεται ένα στάδιο εξέλιξης γενικευμένης δυσλειτουργίας του μυελού των οστών που πιθανά να καταλήξει σε οξεία λευχαιμία.

6.1.2.1.3.4. Κληρονομική σιδηροβλαστική αναιμία

Αποτελεί φυλοσύνδετη ασθένεια σε νεαρά άρρενα άτομα, λόγω της υπέρμετρης εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ, σπλήνα και δέρμα, με υπερπλασία του μυελού των οστών. Η αυτοάνοση υπολειπόμενη μορφή εμφανίζεται σε άρρενα και θήλεα των προσβληθέντων οικογενειών, με διάγνωση εμπύρηνου ερυθροκύτταρα που περιέχουν κοκκία σιδήρου στο κυτταρόπλασμά τους.

6.1.2.1.3.5. Επίκτητη σιδηροβλαστική αναιμία

Η επίκτητη σιδηροβλαστική αναιμία εμφανίζει υπερπλασία του μυελού των οστών σε μεγαλύτερες ηλικίες και εξέλιξη σε λευχαιμίες. Έρευνες δείχνουν ότι ευθύνονται πολλαπλά μιτοχονδριακά ενζυμικά σφάλματα.

6.1.2.1.3.6. Αιμοχρωμάτωση

Η αιμοχρωμάτωση αποτελεί κληρονομική υπολειπόμενη δυσλειτουργία που οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη C282Y του HFE γονιδίου στο χρωμόσωμα 6p21.3 πλησίον της θέσης του ανθρώπινου αντιγόνου του λευκοκύτταρου (leukocyte antigen HLA locus). Πρόσφατη έρευνα υποστηρίζει ότι ο απλότυπος A1-B8 πιθανά σχετίζεται με υψηλά επίπεδα στις αποθήκες σιδήρου. Τα άρρενα άτομα με διπλά αντίγραφα αυτού του απλότυπου έδειξαν ηπιότερο φαινότυπο, πιθανά αποτέλεσμα τοπικών παραγόντων (γενετικών ή/και περιβαλλοντικών). Υπάρχουν τεκμηριωμένες έρευνες ότι η πρωτεΐνη hemojuvelin HJV και οι μεταλλάξεις παίζουν σημαντικό ρόλο στον διατροφικό αιμικό σίδηρο, στην αποροφητικότητα και κατακράτηση (Papanikolaou et al., 2000, 2001, 2002; Olsson et al., 2007).

Αντίθετα, σε περιπτώσεις τοξικότητας σιδήρου, όπου ελεύθερος σίδηρος εμφανίζεται στο αίμα χωρίς να δεσμεύεται στην τρανσφερρίνη, καταστρέφονται αιμοφόρα αγγεία και προκαλείται αγγειακή διαπερατότητα (Brissot et al., 2004). Σε ανεπαρκή ερυθροποίηση, αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου ανιχνεύεται σε συγκεκριμένες αναιμίες όπου εντοπίζεται καταστροφή των ερυθροειδών κυττάρων στο μυελό, όπως

θαλασσαιμίες, εγγενείς δυσερυθροποιητικές αναιμίες και σιδηροβλαστικές αναιμίες (Andrews, 2000, 2004).

6.1.2.1.3.7. Σιδηροπενία και μόλυνση- Αναιμία χρονίας νόσου (αναιμία φλεγμονής)

Ένα δημοφιλές αντικείμενο μελέτης αποτελεί η συνύπαρξη της σιδηροπενίας και των χρόνιων μολύνσεων στο πλαίσιο της σχέσης αναιμίας και ανοσίας. Νέα στοιχεία επικεντρώνονται στην προσαρμοστικότητα του μεταβολισμού του σιδήρου με αποτέλεσμα η διατροφή να παίζει δευτερεύοντα ρόλο στην έκφραση της σιδηροπενίας (Theurl et al., 2006). Ένας μεγάλος αριθμός ερευνητών υποστηρίζει ότι χρόνια νοσήματα ή/και μολύνσεις καταλήγουν σε αναιμία ακόμα και σε περίπτωση που υπάρχει επάρκεια σιδήρου στη διατροφή (Fleming and Bacon, 2005).

Η σιδηροπενία παρέχει προστασία από παθογόνους παράγοντες και αποτελεί ανοσοποιητικό αμυντικό μηχανισμό, ειδικά όταν ευνοούνται οι μολυσματικές ασθένειες. Είναι φανερό ότι η υποσιδηραιμία, αντί του να θεωρείται επιβλαβής, αποτελεί μηχανισμό προσαρμογής στην ασθένεια και στην επιδρομή μικροοργανισμών. Όταν κάποια άτομα αντιμετωπίζουν χρόνια ή/και βαρέα φορτία παθογένειας γίνονται υποφερρεμικά, ως αμυντικό μηχανισμό εναντίον αυτών των παθογόνων, δηλαδή ενισχύοντας την ευαισθησία τους εναντίον της σιδηροπενίας.

Αντίθετα άλλοι ερευνητές θεωρούν ότι οποιαδήποτε έλλειψη σιδήρου στους ιστούς είναι καταστροφική για το ανοσοποιητικό σύστημα. Ήπιες μολύνσεις πιθανά εγείρουν αναιμικά φαινόμενα δημιουργώντας χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης σιδήρου ορού και αύξηση στη συγκέντρωση φερριτίνης ορού. Καθότι η συγκέντρωση της αιμογλοβίνης χρησιμοποιείται για διάγνωση αναιμίας, άτομα με αναιμία από μόλυνση ή χρόνια νόσο συχνά λανθασμένα διαγιγνώσκονται ότι πάσχουν από σιδηροπενία.

Το επιχείρημα ότι η ήπια αναιμία λειτουργεί ευργετικά στην ανοσία διότι εμποδίζει τη βακτηριακή ανάπτυξη μικροοργανισμών ενισχύεται από το τεκμηριωμένο φαινόμενο ότι ο σίδηρος παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό πολλών ειδών βακτηρίων (Ryan, 1997; Ortner, 2003; Schultz, 2001, 2003). Σε σύγχρονες κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς που νοσούν από φυματίωση η υπερεπάρκεια σιδήρου προκαλέσε επανεμφάνιση της νόσου. Ο σίδηρος αποτελεί βασικό στοιχείο για τον πολλαπλασιασμό βακτηρίων καθότι το ένζυμο ριβονουκλεάση που περιέχει σίδηρο είναι απαραίτητο για τη σύνθεσή τους. Πολλές μελέτες έχουν υποστηρίξει την αντιμολυντική αμυντική ιδιότητα του συστήματος, ως κατακρατούντα το σίδηρο μηχανισμό (Ryan, 1997).

Εκτός από το σίδηρο αυτό καθαυτό και την ελκυστική παρσιμόνια (Occam's Razor) εξήγηση που παρέχει, υπάρχουν και άλλα δεδομένα στην αιτία της χρόνιας αναιμίας. Φλεγμονώδεις κυτοκίνες προάγουν την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων. Ο μυελός των οστών παράγει ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια από τα ίδια πρόδρομα εμβρυονικά κύτταρα. Η αναβάθμιση των λευκών αιμοσφαιρίων προκαλεί τη διαφοροποίηση λιγότερων εμβρυονικών κυττάρων σε ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτή η διαδικασία παρεμποδίζει την φυσιολογική ερυθροποίηση ακόμη και εάν η ερυθροποιητίνη είναι σε φυσιολογικά επίπεδα (Andrews, 2000).

Σε κάθε περίπτωση το αποτέλεσμα και των δύο διεργασιών είναι θετικό. Επιτρέπει στο σώμα να κρατήσει μακριά το σίδηρο από τους παθογόνους οργανισμούς, ενώ συγχρόνως παράγει ανοσοποιητικά κύτταρα που πολεμούν τη λοίμωξη. Τα βακτήρια, όπως πολλοί οργανισμοί, επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται, σε σχέση με το σίδηρο. Εάν όμως η φλεγμονή συνεχιστεί, το αποτέλεσμα του κλειδώματος των αποθηκών του σιδήρου είναι η μείωση της δυνατότητας του μυελού των οστών να παράγει ερυθροκύτταρα τα οποία απαιτούν σίδηρο για τη μεγάλη ποσότητα της αιμογλοβίνης που τους επιτρέπει να μεταφέρουν οξυγόνο.

Η αναιμία φλεγμονής είναι ήπια ως μέτρια αναιμία, μία μορφή σε χρόνια πάθηση, όπως χρόνια λοίμωξη, κακοήθεια ή χρόνια δραστηριοποίηση του ανοσοποιητικού με ήπια υποχρωμία ή και μικροκυττάρωση, αν και στην αρχή μπορεί να είναι νορμόχρωμη και νορμοκυτταρική (Fuchs et al., 1991). Η κλινική εικόνα δείχνει χαμηλό αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων, χαμηλό σίδηρο ορού και σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού με φυσιολογική ή αυξημένη φερριτίνη ορού.

6.1.2.1.3.7.1. Παθοφυσιολογία της αναιμίας φλεγμονής

Η παραδοσιακή θεωρία για το μεταβολισμό του σιδήρου σε κυτταρικό και συστημικό επίπεδο έχει αναθεωρηθεί την τελευταία δεκαετία με την ανακάλυψη νέων πρωτεϊνών, μεταφορέων ή ρυθμιστικών, και ενζύμων (Andrews, 2000). Τα θηλαστικά έχουν εξελίξει μηχανισμούς για τη διατήρηση συστημικού σιδήρου σε ένα βέλτιστο βαθμό. Σημαντικός παράγων αυτής της διεργασίας είναι η επσιδίνη (hepcidin), ορμόνη που ενεργοποιείται σε απάντηση της υπερφότρωσης σιδήρου ή φλεγμονής και υποχωρεί με την αναιμία και την υποξία (Andrews, 2000, 2004; Beaumont, 2004; De Domenico et al., 2008; Nemeth and Ganz, 2006).

Η επσιδίνη (hepcidin) είναι μία πεπτιδική ορμόνη που παράγεται στο ήπαρ, ως ο κύριος ρυθμιστής της συστημικής ομοιοστασίας του σιδήρου. Ελέγχει τη συγκέντρωση

του σιδήρου στο πλάσμα και την κατανομή του στους ιστούς παρεμποδίζοντας την εντερική απορρόφηση του, την κυκλοφορία του από τα μακροφάγα και τη μετακίνησή του από τις διαμεμβρανική πρωτεΐνη η οποία μεταφέρει σίδηρο από το εσωτερικό του κυττάρου στο εξωτερικό περιβάλλον και επικάθεται στην επιφάνεια των κυττάρων που αποθηκεύουν ή μεταφέρουν το σίδηρο. Έχει αποδειχθεί ότι έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Η ελαττωματική σύνθεση της προκαλεί φόρτωση σιδήρου, ενώ η υπερπαραγωγή έχει ως αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική απελευθέρωση και απορρόφηση δικτυοενδοθηλιακού σιδήρου. Διεξάγονται μελέτες σε οικογένειες όπου η μικροκυτταρική αναιμία, λόγω της ελαττωματικής απορροφητικότητας σιδήρου, κληρονομείται σε υπολειπόμενο χαρακτήρα όπου κάποια άτομα φαίνεται ότι δεν αναταποκρίνονται σε δόσεις σιδήρου. Αυτό αποτελεί μέρος του μηχανισμού που προκαλεί την αναιμία χρόνιας νόσου. Η επσιδίνη (hepcidin) δεσμεύεται στην φερροπορτίνη (ferroportin), με αποτέλεσμα την εσωτερίκευση αυτής στο κύτταρο. Αυτό συνεπάγεται την κατακράτηση του σιδήρου στο κύτταρο και τη μείωση των επιπέδων σιδήρου στο πλάσμα (Gardenghi et al., 2007; Muckenthalerm, 2008). Η επσιδίνη (hepcidin) απελευθερώνεται από το ήπαρ σε απάντηση των φλεγμονωδών κυτοκινών, δηλαδή της ιντερλευκίνης-6, με αποτέλεσμα την αύξηση συγκέντρωσης της επσιδίνης (hepcidin) και επακόλουθη μείωση των επιπέδων σιδήρου στο πλάσμα (Anderson et al., 2007).

Για να ερευνηθούν νέα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του σιδήρου, διενεργήθηκε ανάλυση σύνδεσης με χαρτογράφηση μικροδορυφορικών δεικτών (linkage analysis with microsatellite markers mapping) συγγενή με αυτά τα γονίδια (Abecasis, 2010). Τελευταία αναγνωρίζεται ένας νέος καταστολέας, η διαμεμβρανική σερίνη πρωτεάση (serine protease) TMPRSS, που απαιτείται για να ανιχνεύσει τη σιδηροπενία (Folgueras et al., 2008). Έρευνες έχουν δείξει ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο TMPRSS6, που δυναμικά εκφράζεται στο ήπαρ, έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αδικαιολόγητα υψηλών επιπέδων επσιδίνης (Melis et al., 2008).

Η TMPRSS6 αποτελεί κύριο συστατικό στο μονοπάτι που ανιχνεύει τη σιδηροπενία επιτρέποντας τη βελτίωση της απορροφησιμότητας του διατροφικού σιδήρου (Du X et al., 2008; Finberg et al., 2008). Κλινικές έρευνες, στα ποντίκια και στον άνθρωπο, έχουν αποδείξει ότι η παρατηρηθείσα ομόζυγη TMPRSS6 μετάλλαξη οδηγεί στην υπερπαραγωγή της επσιδίνης (hepcidin) και επακόλουθα σε ελαττωματική απορροφητικότητα και χρήση του σιδήρου. Αυτό επιβεβαιώνεται και σε ομόζυγα δείγματα που είχαν λάβει μεγάλες ποσότητες διατροφικού σιδήρου (Ganz, 2000; Guillem et al., 2008; Finberg et al., 2008).

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο HFE, που προκαλούν σοβαρή υπερφόρτωση σιδήρου, σχετίζονται με έκφραση χαμηλής επισιδίνης (hepcidin). Η HFE είναι μία οστεομορφογενετική πρωτεΐνη (bone morphogenetic protein BMP) που ελέγχει την δραστηριότητα του παράγοντα-υποκινητή της επισιδίνης (hepcidin). (Falzacappa et al., 2008; Truksa et al., 2006, 2007). Η έκφρασή της ενεργοποιείται με την υπερφόρτωση σε σίδηρο, μειώνεται από την επιταχυνόμενη ερυθροποίηση, ενώ η σιδηροπενία, αναιμία και ιστολογική υποξία αποτελούν αρνητικούς παράγοντες. Η υποξία ενεργοποιεί την ερυθροποίηση, το βασικό μονοπάτι για τη διακίνηση του σιδήρου. Η έρευνα δείχνει ένα ρυθμιστικό δεσμό που επιτρέπει ελεγχόμενη ανάδραση μεταξύ της βιοθεσιμότητας του σιδήρου και της έκφρασης ενός παράγοντα μεταγραφής που προάγει τη χρήση σιδήρου, τον παράγοντα EPAS1, hypoxia-inducible factor-2alpha, HIF2alpha (Muckenthaler, 2008; Sanchez et al., 2007). Σε γενικές γραμμές, το αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών είναι αποτελεσματικό διότι επιτρέπει στον οργανισμό να διατηρεί το σίδηρο μακριά από παθογόνα βακτήρια, ενώ παράλληλα παράγει περισσότερα λευκά αιμοσφαίρια που πολεμούν τη λοίμωξη.

Εν τούτοις, δεν θα πρέπει όλες οι αναιμίες που υπάρχουν σε άτομα με χρόνιες ασθένειες να ερμηνεύονται ως αναιμία χρόνιας νόσου, καταδεικνύοντας τη δυσκολία της διάγνωσης. Ο όρος αναιμία φλεγμονής ή αναιμία χρόνιας νόσου αποτελεί ονοματολογία με βάση την εις άτοπον απαγωγή όπου αποκλείουμε άλλες αιτίες και καταλήγουμε σε αυτήν. Αν συνθέσουμε τις βασικές εργαστηριακές ενδείξεις, αποτελεί συνδυασμό χαμηλού σιδήρου ορού αλλά επαρκούς σιδήρου στην αποθήκευση με ομαλά επίπεδα σιδήρου.

6.1.2.1.3.7.2. Διαφορική διάγνωση σιδηροπενίας και αναιμίας φλεγμονής

Η αναιμία της χρόνιας νόσου (AXN) μοιάζει με τη σιδηροπενία, ενώ οι δύο μορφές είναι πιθανόν να συνυπάρχουν παράγοντας σοβαρή μορφή αναιμίας. Όπως και στη σιδηροπενία, και στην αναιμία της φλεγμονής υφίσταται πρόβλημα στην παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπου η παραγωγή είναι ελαττωματική και δεν επαρκεί για την εξισορρόπηση των μειωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (Weiss and Goodnough, 2005).

Μερικοί ασθενείς με AXN παρουσιάζουν μεγαλύτερου βαθμού αναιμία και τα ερυθροκύτταρα εμφανίζονται υπόχρωμα και μικροκυτταρικά. Στις περιπτώσεις αυτές η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την σιδηροπενική αναιμία, τις διάφορες μορφές θαλασσαιμίας και τις σιδηροβλαστικές μορφές των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων. Επειδή η διαφορική διάγνωση μεταξύ σιδηροπενικής αναιμίας και AXN είναι κλινικά σημαντική και συχνά δύσκολη, προτάθηκε η μέτρηση των επιπέδων του διαλυτού

υποδοχέα της τρανσφερρίνης (sTfR) για τη διάκρισή τους (Thomas and Thomas, 2005) (πιν. 25). Σε καταστάσεις με σιδηροπενία αυξάνουν στην κυτταρική μεμβράνη οι υποδοχείς της τρανσφερρίνης, με αποτέλεσμα μορφές του υποδοχέα της τρανσφερρίνης να εμφανίζονται στον ορό σε αυξημένα επίπεδα. Μερικοί υποστηρίζουν ότι η μέτρηση του sTfR μπορεί να διαχωρίσει την σιδηροπενική αναιμία από την AXN. Εντούτοις, άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα του sTfR δεν αποδείχθηκαν πλέον χρήσιμα στην διαφορική διάγνωση (Nemeth and Ganz, 2006).

Στη σιδηροπενία δεν εντοπίζεται αύξηση της επιιδίνης, ενώ στην αναιμία της φλεγμονής, γενικά τα επίπεδα της είναι υψηλότερα. Αυτή αντιστοιχεί με τα υψηλά επίπεδα φερριτίνης που δείχνει ότι η επιιδίνη εμποδίζει την απελευθέρωση του σιδήρου από τα μακροφάγα (Truska, 2006, 2007). Η διαδικασία δεν εμπλέκει απλά την ομοιοστασία του σιδήρου. Δύο άλλες καθοριστικές διεργασίες έχουν πρωταχικό ρόλο στην αναιμία της φλεγμονής, η ανεπαρκής παραγωγή της ερυθροποιητίνης ή η αδυναμία του μυελού του οστού να ανταποκριθεί στην ερυθροποιητίνη (de Lima and Grotto, 1985). Εάν υπάρχει μόνο σιδηροπενία χωρίς αναιμία χρονίας νόσου, ο σίδηρος ορού είναι μειωμένος αλλά η ολική δυνατότητα του σιδήρου για ολική δέσμευση αυξάνεται. Εάν συνυπάρχουν και τα δύο σύνδρομα, η κύρια διαφορά εντοπίζεται στα συνολικά αποθηκευτικά τμήματα του οργανισμού με τη φερριτίνη να είναι αρκετά αυξημένη. Αλλά εάν είναι σε φυσιολογικά επίπεδα, ή χαμηλά φυσιολογικά ή χαμηλά, αυτό καταδεικνύει ότι, εκτός από την αναιμία φλεγμονής, υπάρχει πιθανά και απώλεια αίματος ή αιμόλυση (Weiss and Goodnough, 2005). Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει σχέση των παραλλαγών της TMPRSS6 με επίπεδα σιδήρου και σχέση με άλλους φαινότυπους αναιμικών νόσων (Camberlein et al., 2008; Toshiko et al., 2010).

Άλλες βασικές αιτίες της αναιμίας χρόνιας νόσου, δεύτερης σε συχνότητα μετά τη σιδηροπενία, είναι χρόνιες λοιμώδεις νόσοι, όπως η φυματίωση και οι μη μολυσματικές φλεγμονώδεις νόσοι, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα και νεοπλασίες. Σε κλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι υφίσταται εμφανής σχέση μεταξύ του μυελού και του εντέρου στην υπερφόρτωση σιδήρου σε ασθενείς με σοβαρή θαλασσαιμία (Walor, 2005). Η επιταχυνόμενη αλλά ελαττωματική αποτυχούσα ανεπαρκής ερυθροποίηση βασικά ενισχύει την απορροφητικότητα του σιδήρου, με τη θαλασσαιμία β να σχετίζεται με υπερφόρτωση σε σίδηρο μέσω της επιιδίνης (hepcidin) (Ceylan et al., 2007; Gardenghi et al., 2007; Harrington et al., 2008; Kaneko et al., 1993). Διεξάγονται έρευνες για εκτίμηση των ευρημάτων καθώς και το βαθμό σοβαρότητας της νόσου με εφαρμογή μαγνητικής τομογραφίας (magnetic resonance imaging MRI) του κρανιακού μυελού με ένταση

σήματος (CBM) και πάχυνση σε υγιή άτομα, άτομα με χρόνια αναιμία και με αιμολυτική αναιμία. Άτομα με χρόνια αναιμία εμφανίζουν χαμηλής έντασης σήμα CBM σε σχέση με υγιή. Άτομα με αιμολυτική αναιμία παρουσιάζουν πυκνότερο CBM σε σχέση με μη αιμολυτική αναιμία και υγιή. Χαμηλής έντασης CBM πιθανά δείχνει αναιμία και υψηλής έντασης δείχνει ειδικά αιμολυτική αναιμία (Loevner et al., 2002; Yildirim et al., 2005).

Πίνακας 25. Διαφορική διάγνωση σιδηροπενικής, μεγαλοβλαστικής και αναιμίας χρονίας νόσου

Κλινικά Στοιχεία	Σιδηροπενική αναιμία	Αναιμία χρονίας νόσου	Μεγαλοβλαστική Αναιμία
Αιμογλοβίνη	Μειωμένη	Μειωμένη	Φυσιολογική
Σίδηρος ορού	Μειωμένος	Μειωμένος	Φυσιολογικός
Τρανσφερρίνη	Αυξημένη	Φυσιολογική/Μειωμένη	Φυσιολογική
Φερριτίνη	Μειωμένη	Φυσιολογική/Μειωμένη	Φυσιολογική
Απορρόφηση	Αυξημένη	Μειωμένη	Φυσιολογική
Αποβολή	Μειωμένη	Αυξημένη	Φυσιολογική
Φυλλικό οξύ	Φυσιολογικό	Φυσιολογικό	Μειωμένο
B12 ορού	Φυσιολογική	Φυσιολογική	Μειωμένη
Ερυθροκύτταρα	Μικρά, άθικτα	Μικρά, ωχρά, άθικτα	Οβάλ, υπερμεγέθη

6.1.2.1.3.8. Αναιμία και ιχνοστοιχεία

Τα βασικά ιχνοστοιχεία μετάλλων αποτελούν κύρια στοιχεία των ενζύμων και συμπαράγοντες για μεταβολικές λειτουργίες (Long et al., 2007). Περιλαμβάνουν σίδηρο, χαλκό, ιώδιο, ψευδάργυρο, κοβάλτιο, σελήνιο, μαγγάνιο, μαγνήσιο, μολυβδένιο, βανάδιο, νικέλιο, χρώμιο, κασσίτερο, φθόριο, πυρίτιο. Η έλλειψη ψευδαργύρου προκαλεί διάρροια και μη απορροφησιμότητα τροφικών ιχνοστοιχείων. Απλές δίαιτες που βασίζονται σε βασικές τροφές είναι πτωχές σε βιταμίνες και ιχνοστοιχεία χωρίς ποικιλία, παράγοντες που εκτός από οικονομικές και κοινωνικές συνιστώσες σχετίζονται και με εδαφικές συνθήκες σε μία περιοχή.

Σε νεαρά νήπια, η αιμολυτική αναιμία, ως θρομβοκυττάρωση, έχει συσχετισθεί και με έλλειψη βιταμίνης K. Η βιταμίνη K υπάρχει σε δύο μορφές, K1 από τα φυτά και K2 που πρωτογενώς συντίθεται από υγιή εντερικά βακτήρια. Τα χορταρικά με πράσινα φύλλα είναι πλούσια σε βιταμίνη K, ενώ τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχουν λιγότερο ποσοστό. Ανεπαρκής ποσότητα αυτής της βιταμίνης συχνά εμφανίζεται με χρόνιες ασθένειες που σχετίζονται με ανορεξία και σε περιπτώσεις οξείας αδυναμίας απορρόφησης λίπους με αποτέλεσμα τον υποσιτισμό. Συχνά τα νεογνά εμφανίζουν έλλειψη καθότι η

βιταμίνη δεν μεταφέρεται ομαλά μέσω του πλακούντα και το έμβρυο δεν έχει βακτήρια για να την παράγει. Η βιταμίνη K είναι υπεύθυνη για την δραστηριότητα τεσσάρων θρομβωτικών παραγόντων (προθρομβίνη, factor VII, factor IX και factor X) και η έλλειψή της οδηγεί συχνά σε καταστροφική αιμορραγία.

Η έλλειψη διατροφικού χαλκού είναι σπάνια αλλά συμβαίνει και είναι πιθανά κληρονομήσιμη. Προκαλεί μικροκυτταρική αναιμία αλλά έχουν αναφερθεί και μεγαλοβλαστικές αλλοιώσεις (Jabbour et al., 2010).

Η έλλειψη νιασίνης που ανιχνεύεται σε πολλά είδη κόκκων δημητριακών, με χρόνια διάρροια ως τυπική έκφραση της ασθένειας, μικροσκοπικά εμφανίζεται ως υπερκεράτωση, νεοαγγείωση, υπεραγγείωση και χρόνια φλεγμονή (Sullivan, 2005).

6.1.2.1.3.9. Η σύγχρονη κλινική έρευνα αναιμιών στον Ελλαδικό χώρο

Η σύγχρονη ιατρική έρευνα αναιμιών στη Ελλάδα σε κλινικό και μοριακό επίπεδο δείχνει μεγάλο εύρος διακύμανσης στη συχνότητα των νόσων ανά γεωγραφικό διαμέρισμα με δυσκολία διάκρισης αναιμιών ακόμη και με εφαρμογή πολλαπλών μεθόδων. Τα ευρήματα αυτά εναρμονίζονται με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Στον Ελλαδικό χώρο έρευνες δείχνουν ότι οι αιμογλοβινοπάθειες κυμαίνονται, η β-θαλασσαιμία στο 8% και η μεσογειακή αναιμία στο 1-32% σε διάφορες περιοχές (Athanassiou-Metaxa et al., 2002), ενώ το εύρος των καθοριστικών παραγόντων της α-θαλασσαιμίας στην Ελλάδα φαίνεται να είναι το μεγαλύτερο από όλους τους μελετηθέντες πληθυσμούς (Kanavakis et al., 2000). Σε τέσσερις ασθενείς από την Κρήτη διαγνώσθηκε άτυπη θαλασσαιμία με ενδιάμεσο φαινότυπο, χαρακτηριζόμενη από μετρίου βαθμού αναιμία με ήπια αιμόλυση σε κάποιες περιπτώσεις και απουσία δυσλειτουργικής αιμογλοβίνης. Η ανάλυση έδειξε κληρονομικότητα σε μεταλλάξεις α^+ -θαλασσαιμίας (Douna et al., 2008). Η συχνότητα της G6PD δυσλειτουργίας στη βόρειο Ελλάδα μετρήθηκε στο 3.7%, υψηλότερη από το υπόλοιπο ελληνικό πληθυσμό με διπλή συχνότητα σε άρρενα άτομα (Ntaios and Chatzinikolaou, 2007; Ntaios et al., 2008).

Η αξιολόγηση της συχνότητας της σιδηροπενίας σε προεφήβους στη βόρειο Ελλάδα έδειξε ότι το ποσοστό σιδηροπενίας εκτιμάται στο 14% και η σιδηροπενική αναιμία στο 2.9% με επικράτηση κυρίως σε νήπια κάτω των δύο ετών. Ο χαρακτήρας της οικιστικής περιοχής αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα, ενώ ακολουθούν η ποιότητα τροφής και η διάρκεια θηλασμού και απογαλακτισμού (Gompakis et al., 2007). Σε άλλη μελέτη με νήπια στη Θεσσαλία, εκτιμάται ότι η συχνότης της σιδηροπενικής αναιμίας

ανέρχεται στο 7,99%, ενώ εμπλέκονται δημογραφικοί και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες (Tympra-Psirropoulou, 2005).

Διαγνώσθηκε σιδηροπενική αναιμία ως η πλέον συχνή αναιμία σε ασθενείς με καρδιακά προβλήματα (Nanas et al., 2006). Επιπρόσθετα, ευρήματα όπως λύσεις στο έντερο, πολύποδες, όγκοι, αγγειοδυσπλασίες, προκαλούν δευτεροπαθή σιδηροπενία στο 57% σε Έλληνες και στο 30% σιδηροπενία άνευ αιτιολογίας (Apostolopoulos et al., 2006). Η σιδηροπενική αναιμία και η αναιμία χρόνιας νόσου συχνά εντοπίζονται σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Η ελαττωματική παραγωγή της ερυθροποιητίνης (Epo) αποτελεί τον μηχανισμό στην ανάπτυξη της αναιμίας χρόνιας νόσου, ενώ φαίνεται ότι επίσης σχετίζεται με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου σε παιδιά και προεφήβους σε Ελληνικά δείγματα (Tsitsika et al., 2005). Περαιτέρω, η έρευνα δείχνει ότι η σιδηροπενική αναιμία σε παιδιά πιθανά οφείλεται σε χρόνια ενεργή ή ασυμπτωματική *H. pylori gastritis* (Kostaki et al., 2003). Ευρήματα δείχνουν ότι η σιδηροπενική αναιμία είναι συχνή σε άτομα με μειωμένη δραστηριότητα θυροειδούς (Duntas et al., 1999). Επίσης, ασθενείς με ερυθρηματώδη λύκο εμφανίζουν αναιμία χρόνιας νόσου και σιδηροπενική αναιμία αλλά και η αυτοάνοση αιμόλυση είναι συχνή (Voulgarelis et al., 2000).

Μελέτες δείχνουν ότι ήπια σιδηροπενική υποχρωμική αναιμία άνευ κλινικών ευρημάτων με συνύπαρξη του γονιδίου beta zero gene (HbO Thrace, παθολογική αιμογλοβίνη που δομείται από ελαττωματικές β αλυσίδες) προκαλεί πλέον σοβαρά ευρήματα (Vassiliadou et al., 1998). Σε πληθυσμούς του Ελλαδικού χώρου, η κλινική έρευνα επικεντρώνεται στη διαφορική διάγνωση της σιδηροπενίας, βιταμίνης B12 και β-θαλασσαιμίας ελάσσοнос-ετερόζυγης (Ntaios and Chatzinikolaou, 2007).

Σε μικρό δείγμα 10 ατόμων, το αλληλόμορφο C282Y ανιχνεύθηκε σε 50% με αιμοχρωμοσιδηραιμία, κατά πολύ χαμηλότερη από Αμερική και Γαλλία ανάλογη με την Ιταλία και με περιπτώσεις εφηβικής αιμοχρωμοσιδηραιμίας. Εντοπίζεται γενετική ανομοιογένεια στην Ελλάδα, νότια Ευρώπη και στη Μεσόγειο (Papanikolaou et al., 2000, 2001, 2002). Η συχνότητα του αλληλόμορφου H63D υπολογίστηκε στο 8,9% στο ελληνικό δείγμα (Papazoglou et al., 2003). Το 50% της κληρονομικής εφηβικής αιμοχρωμοσιδηραιμίας σε Ελληνικό δείγμα εμφανίζει τη μετάλλαξη στο γονίδιο HJV (Pissia et al., 2004). Μελέτη σε Ελληνικές, Γαλλικές και Καναδικές οικογένειες έδειξε την έκφραση της HFE2 που φαίνεται ότι διαμορφώνει την έκφραση της επισιδίνης (hepcidin). Υποστηρίζεται ότι περισσότερα από ένα γονίδια εμπλέκονται στο φαινότυπο της JH (Papanikolaou et al., 2002). Η κληρονομική εφηβική αιμοχρωμοσιδηραιμία αποτελεί μία

γενετικά ετερογενή ασθένεια με κατηγορίες, HFE 1, HFE3, με το HFE γονίδιο που επικάθεται στο χρωμόσωμα 6 να είναι υπεύθυνο για την HH (Papanikolaou et al., 2001).

6.1.2.2. Σκορβούτο

Προκαλείται από έλλειψη στον οργανισμό της βιταμίνης C (σε νηπιακή ηλικία ασθένεια του Barlow's). Ο Francis Glisson θεωρείται ο πρώτος ερευνητής που περιέγραψε το σκορβούτο το 1650 όπου παρατήρησε σε νήπια νοσήματα σκορβούτου και ραχίτιδας. Η βιταμίνη C συνιστά απαραίτητο συμπράγοντα για την υδροξυλίωση της προλίνης σε υδροξυπρολίνη, ένα σημαντικό αμινοξύ του κολλαγόνου βασικού πρωτεϊνικού συστατικού του συνδετικού ιστού, συμπεριλαμβανομένου και του οστού (Brickley and Ives, 2006, 2008; Brown and Ortner 2011; Κουσουλάκος, 1997; Ortner and Ericksen, 1997; Ortner, 1999; Ortner et al., 1999; Ortner et al., 2001; Ortner, 2003).

Η παρουσία της υδροξυπρολίνης στο κολλαγόνο σταθεροποιεί τη δομή τριπλής έλικας του κολλαγόνου με τη δημιουργία δεσμών υδρογόνου. Το ασκορβικό οξύ κρατά το σίδηρο του σχετικού ενζύμου σε ανηγμένη κατάσταση διατηρώντας το ένζυμο ενεργό ώστε αυτό να υδροξυλιώνει και σταθεροποιεί τις αλυσίδες (Κουσουλάκος, 1997). Το ήπαρ των θηλαστικών παράγει ασκορβικό οξύ από την γλυκόζη με ένα βήμα σύνθεσης, όπου κάθε στάδιο ελέγχεται από ένα συγκεκριμένο ένζυμο. Αυτό το πλήρες ενζυμικό σύστημα είναι παρόν σε όλα τα θηλαστικά εκτός από τον άνθρωπο, ορισμένους πιθήκους και τα guinea pigs (Bourne, 1944; Chatterjee, 1961; Stone, 1965). Η έλλειψη αυτού του ενζύμου, του L-γουλονολακτόνη οξειδάση (L-gulonolactone oxidase), μπλοκάρει τη σύνθεση παρόλο που το ανθρώπινο ήπαρ περιλαμβάνει όλη τη σειρά των ενδιάμεσων της ακολουθίας. Η απουσία αυτού του ενζύμου προκαλείται από κληρονομική αιτία ή ελάττωμα του γονιδίου που είναι απαραίτητο για αυτή τη σύνθεση. Έτσι το σύνδρομο του σκορβούτου είναι μία καθαρά γενετική ασθένεια στην αιτιολογία της ως μεταβολικής ασθένειας, η υποασκορβемία (hypoascorbemia). Η απώλεια του ενζύμου L-γουλονολακτόνη οξειδάση (L-gulonolactone oxidase) για τη σύνθεση του ασκορβικού οξέος πιθανά συνέβη στο απώτερο παρελθόν στα Πρωτεύοντα ως μία μετάλλαξη με τις σχετικές μελέτες σε εξέλιξη.

Η σημειακή δυσερμηνευτική μεταλλαγή (single missense) στο γονίδιο L-γουλονολακτόνη οξειδάση (L-gulono-gamma-lactone oxidase) προκαλεί το σκορβούτο. Η πρωτεΐνη αυτή αποδείχθηκε ότι καταλύει το στάδιο στη βιοσυνθετική οδό του L-ασκορβικού οξέος. Όταν ελλείπει η βιταμίνη C, το κολλαγόνο που διαμορφώνεται δεν είναι στερεό και οι συνδετικοί ιστοί που το εμπεριέχουν εμφανίζονται αδύναμοι και

καταστρέφονται. Η ανεπάρκεια σε ασκορβικό οξύ προκαλεί τις μορφολογικές οστικές ανωμαλίες του σκορβούτου, την ελαττωματική ανάπτυξη του οστεοειδούς, τα εύθραυστα αιμοφόρα αγγεία και τα αιμοραγικά επεισόδια (Κουσουλάκος, 1997; Ortner, 2003; Schultz, 2001). Η παρεμπόδιση της σύνθεσης κολλαγόνου και θεμέλιας ουσίας με επαγόμενα εύθραυστα αιμοφόρα αγγεία οδηγούν σε αιμορραγίες. Η κυτταρική απάντηση στην έλλειψη της βιταμίνης είναι η ύφεση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας με την εναπόθεση της οστικής μήτρας κολλαγόνου είτε σε φθίνουσα είτε σε κατακρατούσα μορφή. Καθώς η απαραίτητη οργανική μήτρα και η θεμέλια ουσία δεν αποτίθενται, η διαμόρφωση του οστού δεν λαμβάνει χώρα σε περιοχές δημιουργίας και ανάπτυξης οστικού ενδοχόνδριου ιστού. Χονδριακά κύτταρα συνεχίζουν να διαιρούνται και να αυξάνουν σε μήκος αλλά με τη φθίση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας νέο οστό δεν εξελίσσεται στην επιφάνεια του ήδη υπάρχοντος οστού (Brickley and Ives, 2006). Η οστεοκλαστική αναρρόφηση συνεχίζεται και πιθανά αυξάνεται, με αποτέλεσμα τη λέπτυνση και του φλοιού και των δοκίδων με συνεχές άνοιγμα των διαστημάτων. Λόγω των αυξημένων απαιτήσεων, συμβαίνει συχνότερα σε παιδιά και σε σοβαρότερο βαθμό με κορύφωση 8-11 μηνών (Resnick, 1995; Stuart-Macadam, 1989) αλλά συχνά και αργότερα, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τις μελέτες αρχαιολογικών πληθυσμών (Ortner and Erickson, 1997; Ortner et al., 1999, 2001; Ortner, 2003).

Η βιταμίνη C λειτουργεί ως αντιοξειδωτικός παράγων και υποστηρίζει την επουλωτική διαδικασία, αντοχή στη λοίμωξη και ακεραιότητα των αιμοφόρων αγγείων. Εκτός από τη σύνθεση του κολλαγόνου, το ασκορβικό οξύ είναι σημαντικό στη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών και της αιμοποίησης καθόσον υποβοηθεί στην απορρόφηση του σιδήρου και μεταβολισμό του σιδήρου και του φυλλικού οξέος. Ο βαθμός θνησιμότητας που σχετίζεται με αιμορραγικά επεισόδια εξαρτάται από την ανατομική περιοχή όπου εμφανίζεται η ασθένεια. Απώλεια της λειτουργίας στην ασθενούσα περιοχή και αναιμία αποτελούν τυπικά τραυματικά επακόλουθα της αιμορραγίας στο σκορβούτο (Brickley and Ives, 2006; Langlois et al., 1997). Στους ενήλικες η έλλειψη βιταμίνης C απαιτεί μεγάλο διάστημα να εκφρασθεί ως σκορβούτο λόγω της αργής αναστροφής και αναδιοργάνωσης (turnover) του συνδετικού ιστού. Αντίθετα, λόγω των αυξημένων αναγκών στη διαδικασία ανάπτυξης στα παιδιά τα συμπτώματα εμφανίζονται πολύ γρήγορα (Barlow, 1894; Schultz, 2003; Stuart-Macadam, 1989). Το σκορβούτο προκαλείται και από τη θέρμανση και την παρατεταμένη αποθήκευση της τροφής.

Σημαντικό είναι να διακριθεί η φυσιολογική πορότητα στα μακρά οστά κατά τη διάρκεια της ηλικιακής ανάπτυξης από την παθολογική πορότητα. Η εξάπλωση της

πορότητας >2εκ. συνήθως παραπέμπει σε ύποπτο στοιχείο αλλά έχει αναγνωρισθεί μεγάλο εύρος ποικιλομορφίας σε διαφορετικές περιοχές (Ortner, 2001; Brown and Ortner, 2011). Λόγω της ταχείας ανάπτυξης του οστού στη νηπιακή και παιδική ηλικία, η επιφάνεια του οστού πιθανά να εμφανίσει πορότητα εξαιτίας της ανάπλασης του αναπτυσσόμενου οστού καθώς και την εμφάνιση ζωνών φθίσης. Όμως στο πορώδες οστό κατά την ανάπτυξη στη παιδική ηλικία οι ακανόνιστοι πόροι κανονικά δεν διατρύπουν τον φλοιό σε αντίθεση με την πορότητα που οφείλεται σε αγγειογένεση. Το πρότυπο των αλλαγών που χαρακτηρίζουν το σκορβούτο και η κατανομή τους στον σκελετό είναι διαφορετικό από αυτό των λοιμωδών νοσημάτων και των οξέων φλεγμονωδών ασθενειών, όπως η οστεομυελίτιδα. Επί πλέον, το σκορβούτο συχνά συναντάται με αναιμικό φαινόμενο (Stuart-Macadam, 1989; Schultz, 2001) και η πιθανότητα ότι ένα άτομο έχει προσβληθεί από περισσότερες από μία παθήσεις πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Σε ήπιες περιπτώσεις είναι δύσκολο να διαχωρισθεί η πορότητα σε οφρυνικά πέταλα μεταξύ αναιμίας και σκορβούτου που συχνά συνυπάρχουν. Ο σταθερότυπος και η κατανομή των λύσεων είναι καθοριστικής σημασίας με το σκορβούτο να συνιστά συστηματική νόσο (Carli-Thiele, 1996; Ortner, 2001, 2003; Schultz, 2001, 2003).

Η οστεολογική παρουσία του σκορβούτου είναι πενιχρή λόγω του σύνθετου χαρακτήρα των δειγμάτων που προσβάλλονται (Schultz, 2001). Ακόμη και σε πλήρη έλλειψη της βιταμίνης τα πρώτα συμπτώματα δεν εμφανίζονται πριν τους 1-3 μήνες ενώ η αιμορραγία μετά από 6 μήνες (Ortner, 2003; Schultz, 2003; Stuart-Macadam, 1989), λόγω της σχετικά αργής αναστροφής (turnover) του συνδετικού ιστού (Brickley and Ives, 2006).

Συχνά η ανώμαλη πορότητα συνοδεύεται από πορώδες νέο οστό, παρόλο που αυτό εντοπίζεται σπανιότερα από την απλή μεμονωμένη πόρωση του οστού (Ortner, 2001). Η αντίδραση σε ανάπτυξη νέου οστού συνήθως θεωρείται πλέον σοβαρό στάδιο αιμορραγίας από την παρουσία απλής πορότητας, με την ανάπτυξη λωρίδας του περιόστεου ως τον ενεργοποιό παράγοντα που κινεί την αντίδραση στην οστεογένεση. Σε νήπια και παιδιά, η αιμορραγία μεταξύ του φλοιού και του περιόστεου έχει ως αποτέλεσμα το χαλαρά εφαιπτόμενο στο περίοστεο πρωτογενές οστό, που καταλήγει από το υποκείμενο οστό ενεργοποιώντας την οστεογένεση (Brown and Ortner, 2011; Schultz, 2001). Η διαφοροποίηση των σταδίων σοβαρότητας του σκορβούτου σε παιδική ηλικία είναι καθοριστική στη διαφορική διάγνωση.

Στην έξω τράπεζα του κρανίου αναπτύσσεται αυξημένη αγγειακή αντίδραση με υπεραγγείωση και ακανόνιστη πορότητα στο κρανίο, οφρυνικό και μεσόφρυνο, στο μέγιστο τόξο του σφηνοειδούς οστού, υπερώο, στη κορονοειδή απόφυση της κάτω γνάθου με

διάτρηση του κρανιακού φλοιού, υπερπλασία και συχνά εναπόθεση νέου οστού με αιμορραγικά επεισόδια σε κρανίο, οφρυνικό πέταλο και επιμήκη οστά και με στοιχεία φλεγμονής ή τραύματος (Brickley and Ives, 2006, 2008; Mays, 2008; Roberts and Manchester, 1995; Ortner, 2001; Schultz, 2001, 2003).

Στην έσω τράπεζα του κρανίου διακρίνεται επίσης πορότητα με διάτρηση της επιφάνειας, υπεραγγείωση, εκτράχυνση του φλοιώδους οστού, ακανόνιστες πλάκες νέου οστού σε ζυγωματικό, στο οφρυνικό πέταλο και υποοφθαλμικό τρήμα, στην κορονοειδή απόφυση κάτω γνάθου και στην άνω γνάθο. Τα άκρα του νέου οστού είναι ασύμμετρα και τραχέα και το στρώμα του νέου πρωτογενούς οστού αγγειοβριθές. Επιπρόσθετα, στο ενδοκράνιο αναπτύσσεται στρώμα νέου οστού με διακλαδούμενες λύσεις. Αυτές οι περιοχές των διακλαδούμενων γεφυρωτών λύσεων συνδέονται μεταξύ τους σε κανάλια, μορφολογία που παραπέμπει στο συμπέρασμα ότι αυτές οι λύσεις επικοινωνούν και μεταφέρουν αιμοφόρα αγγεία.

Στο μετακρανιακό σκελετό εμφανίζεται πορότητα σε ωμοπλάτη και πλευρά με περιosteϊκή εναπόθεση νέου οστού στη διάμεση επιφάνεια της κνήμης (Mays, 2008). Σε άτομα που είχαν προσβληθεί από σκορβούτο σοβαράς μορφής, πιθανά να παρουσιαστούν λύσεις στα μακρά οστά σε μορφή νέου οστού στο περίοστεο (Carli-Thiele, 1996; Ortner et al., 2001; Van de Merwe, 2010). Στη περίπτωση που συμβαίνει χρόνια αιμορραγία στις αρθρώσεις των νηπίων, αναγνωρίζονται αλλοιώσεις των μεταφύσεων των μακρών οστών και των πλευρών.

6.1.2.2.1. Διαφορική διάγνωση της παθολογικής πορότητας

Σε μία σειρά μελετών (Brickley and Ives, 2006; Buckley, 2000; Ortner and Ericksen, 1997; Ortner et al., 1999; Ortner, 2003; Schultz, 2001, 2003) καταγράφεται, με βάση τα κλινικά στοιχεία και τις ανατομικές σχέσεις μεταξύ οστού, αιμοφόρων αγγείων και άλλων μαλακών ιστολογικών δομών, μία σειρά παθολογικών αλλοιώσεων στον κρανιακό και μετακρανιακό σκελετό κυρίως σε παιδιά και εφήβους ενδεικτικά του σκορβούτου. Όταν η αιμορραγία λαμβάνει χώρα κοντά στο οστό, πιθανά δραστηριοποιεί και διεγείρει το περίοστεο για την παραγωγή νέου οστού. Επίσης δύναται να προκαλέσει τοπικά φλεγμονώδη αντίδραση, της οποίας το αγγειακό συστατικό είναι πιθανόν να προκαλέσει τον πολλαπλασιασμό και εξάπλωση των τριχοειδών αγγείων στην προσβληθείσα περιοχή (Mays, 2008; Schultz, 2001). Επακόλουθα, αυτό πιθανά οδηγεί σε αυξημένη τοπική πορότητα με σκοπό να παραχθούν μονοπάτια για αυτά τα αιμοφόρα αγγεία δια του οστού (Clemetson, 2003; Schultz, 2003).

Σε πρόσφατες έρευνες φάνηκε συσχέτιση σκορβούτου, ραχίτιδας και αναιμίας Cooley's. Η τοξικότητα σιδήρου που θέσανε σε ασθενείς έδειξε λύσεις σκορβούτου ή/και ραχίτιδας. Η περίπτωση που περιγράφεται ως οξύ σκορβούτο πρόκειται συχνά για συνδυασμό σκορβούτου και ραχίτιδας, όπου το σκορβούτο αναγνωρίζεται ως το κύριο νόσημα, ενώ η ραχίτιδα εμφανίζει εύρος ποικιλότητας στη έκφρασή της.

Η λέπτυνση του φλοιού και υπερπλασία του μυελού με επακόλουθο την πάχυνση της διπλής διαφοροποιούν την αναιμία από το σκορβούτο σε περιπτώσεις προχωρημένου σταδίου των νοσημάτων. Όμως σε περιπτώσεις ήπιων μορφών με μικρές διάσπαρτες διατρήσεις στα οφρυικά πέταλα ο διαχωρισμός είναι δύσκολος (Ortner et al., 2001; Schultz, 2001).

Η πορότητα επίσης μπορεί να αναπτυχθεί και στη ραχίτιδα με μικρούς οστικούς ακιδωτούς σχηματισμούς στα οφρυικά πέταλα και στο ενδοκράνιο και συχνά δύσκολα διαχωρίζεται από το νηπιακό σκορβούτο, ειδικά σε περιπτώσεις εντοπισμένης πόρωσης στο εξωκρανιακό τμήμα άνευ παρουσίας λύσεων στις μετακρανιακές αλλοιώσεις, γεγονός που παραπέμπει στην εκτίμηση του μορφότυπου σε συστημική ανάλυση (Brown and Ortner, 2011; Ortner and Mays, 1998; Ortner and Ericksen, 1997; Ortner et al., 1998, 2001; Schultz, 2001, 2003).

Στο σκορβούτο του οφρυικού πετάλου σε εναπόθεση νέου οστού δεν παρατηρείται υπερτροφία μυελού των κρανιακών οστών. Στη ραχίτιδα, η οστική επιφάνεια είναι μάλλον ακιδωτή (spicular) και οι επιφανειακοί πόροι είναι μεγαλύτεροι και, σε αντίθεση με το σκορβούτο, εμφανίζονται ως κενά, ως αποτέλεσμα ατελούς εφάλατωσης της αυξανόμενης επιφάνειας-αυτές οι οπές θα έπρεπε φυσιολογικά να είχαν πληρωθεί με τη θεμέλια ουσία του οστίτη ιστού παρά να μεταβιβάζουν αιμοφόρα αγγεία (Ortner and Mays, 1998). Σε ορισμένες κατηγορίες αναιμίας, η επιφανειακή πορότητα είναι αποτέλεσμα της υπερπλασίας του μυελού, που αναγνωρίζεται και ακτινολογικά ή σε θραυσμένες εγκάρσιες τομές. Πρόβλημα τίθεται σε αναιμία άνευ υπερπλασίας και ήπιου βαθμού.

6.1.2.3. Ραχίτιδα

Κύρια αιτία της νόσου είναι η έλλειψη βιταμίνης D και κατά περίπτωση η ανεπάρκεια ασβεστίου (Brickley and Mays, 2010). Η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή στεροειδής ορμόνη που εμπεριέχεται σε δύο τύπους, τη βιταμίνη D3 (χοληκαλσιφερόλη) και τη D2 (εργοκαλσιφερόλη) με ισοδύναμη βιολογική ισχύ στον άνθρωπο. Ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο αίμα και υποβοηθεί στην απορροφησιμότητα των τροφών στο έντερο και την επαναπορροφησιμότητα του ασβεστίου στους νεφρούς.

Επίσης, συνδράμει στην ανάπτυξη, μορφοποίηση και μετάλλωση (mineralization) του οστού, αλλά σε μεγάλες δόσεις επιφέρει αποδόμηση (resorption) του οστού. Επίσης συνδέεται με αυξανόμενη επίρρεια σε διάφορες χρόνιες ασθένειες, όπως στη φυματίωση. Μία σπάνια φυλοσύνδετη μορφή της, είναι η του χρωμοσώματος X, το γονίδιο ανάπτυξης ανθεκτικότητας στη ρικέτσια (vitamin D resistant rickets) (Khurana, 2009).

Πολλές μορφές της βιταμίνης D (vitamers) έχουν ταυτισθεί (D2, D3, D4 22-, D5). Η κλινική εικόνα διαγνώσιμη ως ραχίτιδα πιθανά είναι εκδήλωση ελαττωματικής μετάλλωσης (mineralization) συχνά και λόγω τοξικότητας φθορίου (Teotia et al., 1998).

6.1.2.4. Μολυσματικές ασθένειες

Η επίδραση του *Homo sapiens* σε ζώντες οργανισμούς είναι αδιαμφισβήτητο γεγονός. Σε πολλές μολυσματικές ασθένειες η ανθρώπινη παρουσία είναι υπεύθυνη, επεμβαίνοντας στο περιβάλλον με αποτέλεσμα ο προϋπάρχων μικροβιακός οργανισμός να καταλαμβάνει νέα κατοικία. Η καταπάτηση του φυσικού περιβάλλοντος και των οικοθώκων, οι αλλαγές στη γεωργική παραγωγή και οι γεωργοκτηνοτροφικές κοινότητες με νέα σοδειά που φέρουν μικρόβια, η καταστροφή των δασών ως ενδιαίτημα ζώων με άγνωστους μικροοργανισμούς, εκθέτουν τον άνθρωπο σε νέες ασθένειες. Όταν ο μικροβιακός οργανισμός από το ζώο μεταφερθεί στον άνθρωπο μεταλλάσσεται από αβλαβές παράσιτο σε παθογόνο παράγοντα. Επιπλέον, δημογραφικές αλλαγές και μετακινήσεις με επαφές μεταξύ ομάδων και ανάλογα προβλήματα υγιεινής συντελούν στη μετάδοση των μολυσματικών ασθενειών. Ως αποτέλεσμα, ο παθογόνος οργανισμός που ήταν περιορισμένος σε ένα απομονωμένο φυσικό περιβάλλον εμφανίζεται σε μία νέα ευρύτερη περιοχή και μολύνει νέους οργανισμούς.

Καθορισμένα γενομικά χαρακτηριστικά των προκαρυωτικών οργανισμών μελετώνται με σκοπό την έρευνα σε θέματα που σχετίζονται με την επίδραση του ανθρώπου σε μικροοργανισμούς. Με την ανάλυση DNA έχουν αναγνωσθεί σε βακτήρια που σχετίζονται με μεγάλες και σταθερές ανθρώπινες κοινωνίες, γεωργικές οικονομίες και εξημέρωση των ζώων, όπως εκφράζονται στη Νεολιθική εποχή. Επικρατεί η υπόθεση ότι βακτήρια εξειδικευμένα σε ανθρώπινα οικοπεριβάλλοντα παρουσιάζουν εντατικές μεταλλαγές μετά την κοινωνική και δημογραφική αλλαγή στη διάρκεια της προϊστορίας. Αυτές οι γενομικές αλλαγές δεν εντοπίζονται σε συγγενή είδη που δεν εξειδικεύονται σε ανθρώπινη παρουσία (Mira et al., 2006).

Σε πολλές περιπτώσεις οι μικροοργανισμοί συνυπάρχουν αρμονικά με τον ξενιστή. Καθόσον αυτός και οι μικροοργανισμοί συνεξελίσσονται, ο ξενιστής καθίσταται

ανθεκτικός στους μικροοργανισμούς και βαθμιαία αναπτύσσει αντιστάσεις. Η λοίμωξη είναι η επιβλαβής αποίκηση σε ένα οργανισμό από ένα ξένο είδος με τον μολύνοντα παράγοντα να πολλαπλασιάζεται. Το παθογόνο αυτό στοιχείο εμπλέκεται στις λειτουργίες του προκαλώντας χρόνια νοσήματα. Ως παθογόνος παράγοντας θεωρείται ένας μικροσκοπικός οργανισμός, παρόλο που ο ορισμός είναι πλέον ευρύς, περιλαμβάνοντας, παράσιτα, ιούς, μήκυτες, πρίονς (prions) και ιοειδή (viroids). Η συμβίωση μεταξύ παρασίτου και ξενιστή, όταν είναι επωφελής για τον πρώτο και επιβλαβής για το δεύτερο, ονομάζεται παρασιτισμός. Οι εμπλεκόμενες μεταβλητές στη διαδικασία της λοίμωξης είναι το μονοπάτι εισόδου του παθογόνου παράγοντα και η προσβάσή του σε περιοχές του ξενιστή που έχει κερδίσει, η εσωτερική τοξικότητα του συγκεκριμένου οργανισμού και η κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή (Schultz, 2001).

Οι λοιμώξεις που προέρχονται από ιούς γενικά είναι συστημικές. Αντίθετα, σε βακτηριακές λοιμώξεις το νόσημα είναι εντοπισμένο σε συγκεκριμένη ανατομική περιοχή. Δευτεροπαθής λοίμωξη είναι αυτή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά την έκφραση της πρωτογενούς μόλυνσης. Οι βακτηριακές και οι ιογενείς λοιμώξεις είναι δυνατόν να προκαλέσουν όμοια συμπτώματα, που συχνά δύσκολα διαγιγνώσκονται ως προς την αιτιολογία τους (Grauer, 1993). Οι λοιμώδεις ασθένειες αποτελούν κλινικά αναγνώσιμες παθήσεις από την παρουσία των παθογόνων μικροβιακών παραγόντων και μεταδίδονται μέσα από ένα ή περισσότερα διαφορετικά κανάλια (επαφής, αέρα, υγρών κλπ). Άξιο αναφοράς είναι ότι η λοίμωξη δεν είναι συνώνυμη με μία μολυσματική ασθένεια καθώς πιθανά να μην προκαλέσει κλινικά συμπτώματα.

Η αντίδραση του ξενιστή στη μόλυνση είναι η φλεγμονή. Η φλεγμονή αποτελεί σύνθετη βιολογική απάντηση των αγγειακών ιστών σε επιβλαβή ερεθίσματα, όπως τα παθογόνα μικρόβια, ως η αντίδραση του οργανισμού να υποβοηθήσει τη διαδικασία επούλωσης. Οι φλεγμονές κατηγοριοποιούνται σε οξείες ή χρόνιες. Η οξεία ορίζεται ως ο πρωταρχικός επιβλαβής ερεθισμός και επιτυγχάνεται με αυξανόμενη μετακίνηση πλάσματος και λευκοκυττάρων από το αίμα στον νοσούντα ιστό. Μία σειρά βιοχημικών γεγονότων ωριμάζει την αντιφλεγμονώδη απάντηση, εμπλέκοντας το τοπικό σύστημα, το ανοσοποιητικό και διάφορα κύτταρα στον τραυματισμένο ιστό. Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε μία κλιμακούμενη στροφή σε είδος κυττάρων που εντοπίζονται στην περιοχή της φλεγμονής και χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονη καταστροφή και επούλωση του ιστού από την φλεγμονώδη διαδικασία (Mira et al., 2006).

Το οστό εμφανίζει μόλυνση όταν βακτήρια επιτίθενται στο οστό, ή δια του αίματος ή με την επαφή από το εξωτερικό περιβάλλον, καταστρέφοντας τμήματά του και την παροχή του αίματος με συνεπαγόμενη νέκρωση.

6.1.2.4.1. Ενδοκρανιακές οστεολύσεις

Πρόκειται για λύσεις αντιδρώντος οστού στην ενδοκρανιακή επιφάνεια και αποτελούν σχετικά νέο πεδίο έρευνας σε αρχαιολογικούς πληθυσμούς. Η μορφολογία τους εκφράζεται ως διεσπαρμένα ή απομονωμένα στρώματα νησίδων νέου, διαφόρων κατηγοριών μορφολογίας, οστού στη φλοιώδη επιφάνεια, επεκτεινόμενων γύρω από τα αγγεία της μήνιγγας, και ως παθολογικό φαινόμενο της διπλής, ή/και ως τριχοειδείς εμπίσεις με αποτυπώματα και κατανομή στο εσωτερικό έλασμα του κρανίου. Οι βλάβες αυτές εντοπίζονται στο ινιακό κυρίως οστό αλλά και στο μετωπιαίο και βρεγματικό ακολουθώντας τις περιοχές διοχέτευσης των φλεβικών συστημάτων. Έχουν προταθεί πολλές αιτίες των λύσεων όπως, χρόνια μηνιγγίτις, τραύμα, νεοπλασίες, σκορβούτο, ραχίτις, φυματίωση και ανωμαλίες του φλεβικού συστήματος. Όλες είναι πιθανόν να προκαλέσουν φλεγμονή ή/και αιμορραγία των μηνιγγιαίων αγγείων (Hershkovitz, 2002; Lewis, 2004; Schultz, 1993a, 2001, 2003). Μελέτες δείχνουν ότι το ψηκτροειδές φαινόμενο (hair on end) συνιστά πιθανά ασβεστοποιημένη περιοχή καλλιέργειας βακτηρίων και αντιπροσωπεύει οστεοποιημένο μαλακό ιστό ως αποτέλεσμα φλεγμονώδους επεισοδίου, ενώ οι ινώδεις αποθέσεις οστού που υποορούν αιμορραγία των μηνίγγων και ο αγγειακός ή τριχοειδής τύπος των λύσεων υποσιάζει για διαδικασία επούλωσης (Schultz, 1993β).

Οι φλεγμονώδεις και μολυσματικές παθήσεις αποτελούν κυρίως εκδήλωση συστημικής νόσου με αιματογενή διασπορά. Η διαγνωστική ευαισθησία των μεθόδων οφείλεται στη ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood brain barrier) με υπεραγγείωση των αλλοιώσεων. Αλλά και σαν πρωτοπαθείς ενδοκρανιακές αλλοιώσεις εξελίσσονται με επέκταση φλεγμονής των παραρρίνιων κόλπων ή της βάσης του κρανίου, των μαστοειδών κυψελών και του μέσου ωτός (Karampekios and Hesselink, 2005).

Ως προς την κατηγοριοποίησή τους διακρίνονται σε κοκκιωματώδεις, ιογενείς (πολυομελίτις, ιογενής γαστρεντερίτις, ιογενής μηνιγγίτις), βακτηριακές {(υποσκληρίδιο αιμάτωμα/εμπύημα, επισκληρίδιο αιμάτωμα/εμπύημα (αποτέλεσμα επιμένουσας εστιακής μηνιγγίτιδας ή δευτεροπαθώς σε λοιμώξεις των παραρρίνιων), λεπτομηνιγγίτις (πάχυνση και ενίσχυση λεπτομηνιγγίτιδας, υποσκληρίδιες συλλογές, φλεγμονή εγκεφαλικών συζυγιών βάσης κρανίου) και μηνιγγοεγκεφαλίτις (ως αιτιογόνα μικρόβια ή αιμόφιλος

γρίπης, σταφυλόκοκκος πνευμονίας σε παιδιά, *escherichia coli*, χρυσίζων σταφυλόκοκκος, Ναϊσέρια μηνιγγίτις, β στρεπτόκοκκοι), εγκεφαλίτις και απόστημα (από παραρρίνια, μαστοειδείς αποφύσεις, ούς, κύρια σε κροταφικό και μετωπιαίο λοβό), βρουκέλλωση, φυματίωση}, παρασιτικές μολυσματικές ασθένειες (ελονοσία, ταινία, εχινόκκοκος, αμοιβάδωση, τοξοπλάσμωση, στρογγυλοειδωση) και μολυσματικές ασθένειες που οφείλονται σε πόσιμο νερό από παθογόνους παράγοντες.

Στις ιογενείς λοιμώξεις με καλοήγη πορεία εμφανίζεται αιμορραγική νεκρωτική εγκεφαλίτιδα στον κροταφικό λοβό αρχικά με επέκταση στο μετωπιαίο λοβό.

Στις κοκκιωματώδεις φλεγμονές, τη φυματιώδη μηνιγγίτιδα, αναγνωρίζεται πιθανά απόφραξη μικρών αγγείων με αποτέλεσμα ισχαιμικές περιοχές, βλάβες στο εγκεφαλικό παρέγχυμα με μορφή φυματώματος (tubercle), πάχυνση, υδροκεφαλία με οζώδεις παχύνσεις στην λεπτομήνιγγα και στικτές εστίες.

6.1.2.4.1.1. Βακτηριακές λοιμώξεις

Όπως αναφέρθηκε, ο εγκέφαλος προστατεύεται από την επίθεση βακτηρίων από το κρανίο, τη σκληρά μήνιγγα, την αραχνοειδή και την χοριοειδή μεμβράνη. Η σκληρά μήνιγγα είναι μία σκληρή μεμβράνη στην κατηγορία συνδετικού κολλαγονούχου ιστού, πάχους περίπου χαρτιού. Είναι εφαιπτόμενη άμεσα με την κάτω επιφάνεια του κρανίου και τη σπονδυλική στήλη και διαχωρίζεται από την οστική επιφάνεια με ένα στρώμα λιπώδους ιστού. Η εσωτερική κάτω επιφάνειά της εφάπτεται σε μία πολύ λεπτότερη διαφανή μεμβράνη, την αραχνοειδή μήνιγγα, που υπερκαλύπτει τον εγκέφαλο και το υποαραχνοειδές διάστημα. Σε περίπτωση λύσης των προστατευτικών δομών, τα βακτήρια εισέρχονται και διαχέονται μέσω του αίματος. Αυτές οι λύσεις πιθανά προκαλούνται από γενετικά ελαττώματα ή από τραύμα (Kushner, 1998). Επίσης τα βακτήρια εισέρχονται από μολυσμένες περιοχές πλησίον των αεροφόρων διόδων, του μέσου ωτός και των μαστοειδών αποφύσεων. Αυτονόητα, σε περιοχές με λεπτό οστικό στρώμα εισέρχονται ευκολότερα (φλέβες στη διπλή, φλεβικοί κόμβοι στη μήνιγγα). Επιπρόσθετα, διάφορα προστατευτικά στρώματα επιτρέπουν τη διάδοση της.

6.1.2.4.1.2. Μηνιγγίτις

Η μηνιγγίτις κατηγοριοποιείται ως λοιμώδης νόσος που προκαλεί φλεγμονή στις μεμβράνες που καλύπτουν τον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη. Διακρίνεται σε οξεία μικροβιακή και χρόνια ειδική (φυματιώδης, μυκητιάσεις, παρασιτώδης). Η πλέον συχνή αιτία είναι ιογενείς λοιμώξεις. Η βακτηριακή μηνιγγίτις είναι η μόλυνση της αραχνοειδούς

μεμβράνης, του υποαραχνώδους διαστήματος και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού από βακτήρια. Η μη βακτηριακή μηνιγγίτις συχνά αναφέρεται ως ασηπτική μηνιγγίτις. Εν τούτοις, βακτηριακές λομώξεις των μηνίγγων είναι εξαιρετικά σοβαρές.

Η μηνιγγίτις συχνά προκαλείται από μύκητες, χημική αντίδραση και όγκους (ασηπτική μηνιγγίτις, γριπώδης μηνιγγίτις, μηνιγγικοκκική μηνιγγίτις, σταφυλοκοκκική μηνιγγίτις, φυματιώδης ασηπτική μηνιγγίτις, καρκινοματώδης μηνιγγίτις, μηνιγγίτις αρνητική σε gram (meningitis gram negative). Βακτηριακές προσβολές προέρχονται από τα *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* (meningococcus), *Listeria monocytogenes*, ενώ στα νεογνήνητα από *Eschericia coli*, *Beta Hemolytic Streptococcus group B* και άλλες κατηγορίες βακτηρίων. Η ιογενής μηνιγγίτις εμφανίζεται συχνότερα, κυρίως σε μικρές ηλικίες και είναι ηπιότερης μορφής και συνήθως σχετίζεται με εντεροϊούς που προκαλούν εντερικές ασθένειες. Άλλοι ιοί, όπως το κουνούπι Δυτικού Νείλου, προκαλούν μηνιγγίτιδα ή/και εγκεφαλίτιδα. Το παθογόνο ζωνοόσου, ο *Streptococcus equi zooepidemicus* (S. zooepidemicus), που προσβάλλει το ρινοφαρυγγικό των ιπποειδών, μπορεί να εισβάλλει στον άνθρωπο προσβάλλοντάς τον με μηνιγγίτιδα (Webb et al., 2008).

Ως πύλη εισόδου έχει αναγνωρισθεί η αιματογενής διασπορά με επέκταση από παρακείμενες περιοχές, όπως παραρρινοκολπίτις, ωτίτις, μαστοειδίτις, διατιτραίνον τραύμα, εμπιεσματικό κάταγμα. Οι οργανισμοί που την προκαλούν εισέρχονται στο ρινοφαρυγγικό χώρο. Από εκεί μεταφέρονται στο αίμα και προχωρούν στο υποαραχνοειδές διάστημα μέσα από σύνθετες διαδικασίες με τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Το αποτέλεσμα είναι η φλεγμονή των ιστών και ο τραυματισμός των αγγείων και η αυξανόμενη ενδοκρανιακή πίεση.

Σε χρόνια μορφή εντοπίζεται πάχυνση σκληράς μήνιγγας, ανάπτυξη φυματωμάτων (tubercle), αποστημάτων, με περαιτέρω επιπλοκή υποσκληρίδιο ή επισκληρίδιο εμπύημα/ύγρωμα/έμφρακτο/αιμάτωμα και περιαγγειακή φλεγμονή.

Η καταστροφή του εγκεφάλου δεν προκαλείται αποκλειστικά από τα αναφερόμενα βακτήρια αλλά και από την ανταπόκριση του ξενιστή. Αυτή η απάντηση-αντίδραση ενέχει προστατευτικό σκοπό να διώξει τα βακτήρια, αλλά συχνά είναι υπερβολική και δεν διαχωρίζει λειτουργίες με αποτέλεσμα να ενεργοποιεί καταστροφικές διαδικασίες που καταστρέφουν ακόμη και υγιή ιστό. Νέες έρευνες έχουν αποδείξει ότι σπάνιες μεταλλάξεις σε ένα μοναδικό γονίδιο αυξάνουν την πιθανότητα ενός ατόμου να προσβληθεί από μηνιγγίτιδα. Οι περισσότεροι άνθρωποι εκτίθενται στο βακτήριο που προκαλεί μηνιγγίτιδα

κάποια στιγμή αλλά συχνά δεν γίνεται αντιληπτό. Ένας μικρός αριθμός αυτών των ατόμων θα προσβληθεί από τη νόσο.

Πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν σπάνιες μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο, ονομαζόμενο toll-like receptor 4 που επικάθεται στην επιφάνεια των μακροφάγων. Ο δέκτης εντοπίζει συγκεκριμένους εισβολείς με την ένωσή του σε μόρια ζάχαρης στην εξωτερική τους επιφάνεια. Αυτός ο δεσμός στέλνει σήμα στα μακροφάγα ότι ένα παθογόνο έχει εισέλθει προκαλώντας το μακροφάγο να απελευθερώσει μία σειρά χημικών ουσιών του ξενιστή που καταστρέφει τον εισβολέα. Για να εντοπίσουν γονίδια υπεύθυνα για την έκφραση της νόσου, επικεντρώνονται στην ποικιλομορφία του γονιδιώματος των δειγμάτων. Αναγνώρισαν μόνο μία μετάλλαξη σε άτομα χωρίς τη νόσο, αλλά 11 διαφορετικές μεταλλάξεις σε αυτούς που είχαν σοβαρά προσβληθεί από την μηνιγγίτιδα. Η κοινή μετάλλαξη που ανιχνεύθηκε σε υγιείς και νοσούντες δεν είχε σχέση με την ασθένεια. Η toll-like receptor 4 ανήκει σε μία κατηγορία πρωτεϊνών που αποτελούν μέρος της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, ως πρώτη απάντηση στους επιτιθέμενους παθογόνους εισβολείς. Στην πραγματικότητα, οι καταστροφικές επιπτώσεις της μηνιγγίτιδας πιθανά προκαλούνται περισσότερο από την άμεση αντίδραση του οργανισμού στο βακτήριο παρά από αυτό καθαυτό. Είναι η υπερπαραγωγή των κυτοκινών και άλλων μορίων που προκαλεί το σοκ εισβολής. Μία ήπια αντίδραση προκαλεί εντοπισμένη φλεγμονή που σκοτώνει τα βακτήρια. Αλλά μία δυνατή και έντονη απάντηση είναι αντιπαραγωγική. Η διασπορά και κυκλοφορία του βακτηρίου στο σώμα καθορίζει την εξέλιξη της νόσου. Χωρίς το στάδιο της σηψαιμίας το βακτήριο είναι ακίνδυνο. Ο *Streptococcus B* (GBS) προκαλεί μηνιγγίτιδα εξαιτίας της μοναδικής δυνατότητάς του να εισέρχεται σε μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Έχει αποδειχθεί ότι 75 γονίδια είναι υπεύθυνα σε αυτό το στάδιο προσβολής τα οποία έχουν χαρτογραφηθεί. Γίνονται έρευνες με σκοπό τη βακτηριακή παθογένεια και το εγγενές ανοσοποιητικό σύστημα με έμφαση στο στρεπτόκοκκο και σταφυλόκοκκο. Εφαρμόζοντας μοριακές γενετικές μεθόδους, εντοπίζονται οι βακτηριακοί καθοριστικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην εισβολή, η κυτταροτοξικότητα, η προσάρτηση, η φλεγμονή, ο μοριακός μιμητισμός, η αντοχή και το ανοσολογικό «ξεκαθάρισμα». Επιπλέον ερευνάται η συνεισφορά των παραμέτρων ανταπόκρισης του ξενιστή (Mering et al., 2003). Έρευνες κατέδειξαν ότι η *de-novo* σύνθεση και η μεταγραφική ρύθμιση σημαντικών ρυθμιστικών και συντελεστών μεταγραφής λαμβάνουν χώρα στην καταστροφή των ιών στη βακτηριακή μηνιγγίτιδα.

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (blood-brain barrier, BBB) αποτελείται από ένα στρώμα εξειδικευμένων μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, τα μικροαγγειακά

ενδοθηλιακά κύτταρα, και διαχωρίζει τον εγκέφαλο και τους άμεσα περιβάλλοντες ιστούς από το ανακυκλούμενο αίμα, αυστηρά ρυθμίζοντας τη ροή των διατροφικών ιχνοστοιχείων και των μορίων, με αυτόν τον τρόπο διατηρώντας την αναγκαία βιοχημική ισορροπία για τη σωστή λειτουργία του εγκεφάλου.

Τα βακτήρια που προκαλούν τη μηνιγγίτιδα εισέρχονται στο ανθρώπινο αίμα, διοχετεύονται προς τον εγκέφαλο και κατορθώνουν να διαπεράσουν την αμυντική γραμμή του αιμοτοεγκεφαλικού φλοιού. Μέσα από πειραματικό αιμοτοεγκεφαλικό φλοιό, με δόμηση στρωμάτων σε καλλιέργεια ιστού, οι έρευνες απέδειξαν ότι ένα συγκεκριμένο σετ 80 γονιδίων στον αιματοεγκεφαλικό φλοιό ενεργοποιείται όταν εκτίθεται στον παθογόνο *Streptococcus B* (GBS), την πρωταρχική αιτία στα νεογέννητα. Αυτά τα γονίδια απελευθερώνουν πρωτεΐνες που ενεργοποιούν λευκοκύτταρα, τα νετρόφιλα, που επικάθονται στις περιοχές της μόλυνσης. Οι έρευνες απέδειξαν ότι αφού ο GBS φθάσει σε υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης, η δραστηριοποίηση της τοξίνης β-αιμολυσίνη/κυτολυσίνη (beta-hemolysin/cytolysin) τραυματίζει τα ενδοθήλια κύτταρα, αποδομεί τον αιμοτοεγκεφαλικό φλοιό και προκαλεί τη φλεγμονώδη αντίδραση που αποτελεί το διαγνωστικό χαρακτηριστικό της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Ήδη είναι πολύ αργά αφού τα βακτήρια έχουν εισέλθει στον εγκεφαλικό ιστό. Στην πραγματικότητα τα ενεργοποιημένα νετρόφιλα παράγουν τοξικά προϊόντα για να σκοτώσουν τα βακτήρια αλλά αυτά τα σύνθετα προϊόντα επίσης παίζουν ρόλο στον τραυματισμό του εγκεφάλου, τη μηνιγγίτιδα. Η σημαντικότητα της ρύθμισης των γονιδίων και της έκφρασής τους σε περιβαλλοντικούς ερεθισμούς στην περιοχή μόλυνσης για τον εντοπισμό παθογόνων μυκήτων είναι πλέον κοινός τόπος (Thuong et al., 2007).

Στόχος της σύγχρονης κλινικής έρευνας είναι να ανιχνεύσει τις παθολογικές διαδικασίες που αποφασίζουν το αποτέλεσμα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Η επικρατούσα λειτουργία είναι η αγγειογένεση με γονίδια ως ρυθμιστές στην ανοσοποιητική και φλεμονώδη διεργασία. Η έρευνα στη βάση δεδομένων για τη διαφορετική γονιδιακή έκφραση σχετικά με τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα αναγνωρίζει ως κύριες λειτουργίες την αγγειογένεση, την απόπτωση και τη νευρογένεση. Στην παθογένεση στα λοιμώδη νοσήματα, σημαντικό ρόλο έχουν μικρές πρωτεΐνες, που ονομάζονται κυτοκίνες. Οι κυτοκίνες, όπως είναι οι ιντερλευκίνες ή η ιντερφερόνη α, ρυθμίζουν ανοσιακές και αιμοποιητικές διεργασίες και εκλύονται κατά την διάρκεια φλεγμονών. Οι κυτοκίνες αποτελούν κατηγορία υδροδιαλυτών πρωτεϊνών και γλυκοπρωτεϊνών οι οποίες χρησιμοποιούνται πρωταρχικά και κύρια στην κυτταρική επικοινωνία. Είναι πλέον ευρέως φάσματος συνθέσεις, όσον αφορά στην προέλευση και

τον σκοπό τους, και παράγονται από μία κατηγορία αιμοποιητικών και μη κυττάρων και συλλειτουργούν με άλλα χημικά στοιχεία (Schultz, 2003).

6.1.2.4.1.2.1. Άτυπη μηνιγγίτις

Όπως προαναφέρθηκε, πυογενικές λοιμώξεις είναι πιθανόν να συμβούν δευτεροπαθώς σε σοβαρές καταστάσεις ωτίτιδας, τυφοειδούς πυρετού, γαστροεντερίτιδας και πνευμονίας. Ένας αριθμός ιών και μυκήτων έχει αναγνωρισθεί ως αιτία και η άτυπη μηνιγγίτιδα πιθανά είναι αποτέλεσμα όγκων και δηλητηρίασης από μόλυβδο. Τα αποτελέσματα της παρωτίτιδας έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν ήπια μηνιγγίτιδα (Kim-Farley, 1993; Schultz, 2001). Η μηνιγγίτις εμπλέκει ή τη σκληρά μήνιγγα ονομαζόμενη παχυμηνιγγίτις ή την αραχνοειδή και χοριοειδή επονομαζόμενη λεπτομηνιγγίτις (Jankauskas and Schultz, 1995). Η παχυμηνιγγίτις είναι σπάνια στην πρώιμη ηλικία αλλά πάντοτε προέρχεται από μία απευθείας διασπορά σηπτικής λοίμωξης από τα κρανιακά οστά δευτεροπαθώς σε ωτίτιδα, ρινική και γναθιαία κολπίτιδα και μαστοειδίτιδα (otitis media, sinusitis, mastoiditis). Η παχυμηνιγγίτις είναι δυνατόν να εμπεριέχει υποσκληρίδιο κύστη που προκαλεί πάχυνση και φλεγμονή της σκληράς μήνιγγος και του οστού. Η οξεία λεπτομηνιγγίτιδα συνήθως παράγει εμπυώδη έκκριση στο υποαραχνοειδές διάστημα και εγκεφαλικό οίδημα, αιμορραγία των μηνίγγων, συμφόρηση και υπεραιμία των αγγείων. Τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά των αιμορραγιών στην βακτηριακή μηνιγγίτιδα έχουν εντοπισθεί και σε σκορβούτο (Clemetson, 2003; Schultz, 2003).

6.1.2.4.1.2.2. Ιδιοπαθής μηνιγγίτις

Η φυματίωση αποτελεί την πλέον συχνά απαντώμενη αιτιολογία της χρόνιας λεπτομηνιγγίτιδος αλλά πιθανά επιδρά και στη σκληρά μήνιγγα ως αποτέλεσμα άμεσης επέκτασης της λοίμωξης από το πετρώδες τμήμα του κρανίου. Η εξάπλωση του *Mycobacterium tuberculosis* από τους πνεύμονες στον εγκέφαλο δια της αιματογενούς οδού θεωρείται ότι συμβαίνει πρώιμα στην έναρξη της λοίμωξης πολύ πριν αναπτυχθούν οι μηχανισμοί προσαρμοστικής ανοσίας. Στις μήνιγγες συνήθως εμφανίζεται κατά την πρωτογενή λοίμωξη και είναι πλέον συχνή σε παιδιά. Ο μορφότυπος της ασθένειας αναπτύσσεται κύρια στη βάση του κρανίου και έχει κατηγοριοποιηθεί από μία σειρά ερευνητών σε μελέτες αρχαιολογικών πληθυσμών (Hershkovitz, 2002; Lewis, 2004; Ortner 2003; Schultz, 2001).

Από μελέτες σε ασθενείς με φυματιώδη μηνιγγίτιδα, ο toll-like receptor 2 (TLR2) φαίνεται να παρακινεί την πρωταρχική αντίδραση του ανοσοποιητικού στην λοίμωξη.

Θεωρείται ότι πολυμορφισμοί στο γονίδιο TLR2 επηρεάζουν τη βακτηριακή κυκλοφορία-διάδοση και την εξέλιξη της φυματιώδους μηνιγγίτιδας. Έρευνες ενδεικνύουν ότι άτομα με συγκεκριμένη γενετική ποικιλομορφία σε ένα γονίδιο του ανοσοποιητικού, το TLR2, είναι πλέον επιρρεπή στη φυματιώδη μηνιγγίτιδα που προκαλείται από ένα στέλεχος του *M. Tuberculosis*. Αυτή η αδυναμία στη ασθένεια πιθανά δεν έχει σχέση με την ομάδα αλλά με τις γενετικές διαφορές μεταξύ των πληθυσμών του *M. tuberculosis* σε διάφορα μέρη του κόσμου. Αποδείχθηκε, μέσα από σύγκριση του γονιδιώματος του ξενιστή και του βακτηρίου, ότι κάποια στελέχη του *Mycobacterium tuberculosis* είναι δυνατόν περισσότερο από άλλα να προκαλέσουν διάδοση της νόσου και πιθανά σχετίζονται με πολυμορφισμούς στα γονίδια του ξενιστή που ευθύνονται για την απάντηση του ανοσοποιητικού στη μόλυνση (Khurana, 2009). Η έρευνα αυτή καταδεικνύει ότι ο γονότυπος του *M. tuberculosis* επηρεάζει το φαινότυπο της νόσου, όπως αυτός εκφράζεται κλινικά και δίνει έμφαση στην αλληλεπίδραση των γονότυπων του ξενιστή και του βακτηρίου ως καταλυτικών παραγόντων στην εξέλιξη της νόσου (Koedel et al., 2003).

6.1.2.4.1.3. Κλινική εικόνα οστεολύσεων

Διαγνωστικά στοιχεία αποτελούν η απλή πορότητα, οι αποθέσεις ινώδους πρωτογενούς νέου οστού (λευκό ή γκρί), οι τριχοειδείς διαμορφώσεις με νέο οστό οργανωμένο σε αγγειοβριθείς δομές, το ψηκτροειδές φαινόμενο με εμπλοκή της διπλής σε παγωμένη μορφή και πάχυνση ως στοιχεία ανάπλασης και επουλωτικής διαδικασίας, οι κοκκιώδεις μορφές της πιθανής φυματίωσης και οι μικτές μορφές. Η ζώνη που επεκτείνεται από τη διπλή στο ενδοκράνιο στη σοβαρή μορφή διαφέρει από τις περιγραφείσες λύσεις αλλά δεν είναι γνωστή η μορφολογία σε πρώιμα στάδια. Γενικά είναι απίθανο να συγχέονται με τις αναφερθείσες λύσεις της άτυπης οστεοβλαστικής ψηκτροειδούς ανωμαλίας αλλά περισσότερο προσφέρονται στη διαφορική διάγνωση των κοκκιωδών λύσεων της φυματιώδους μηνιγγίτιδας.

Η φυματιώδης μηνιγγίτιδα συνοδεύεται από αυξανόμενη εγκεφαλονωτιαία πίεση, αιμορραγία ή/και οστεοποίηση μικρών κοκκιωδών επιφανειών μαλακών ιστών σε λεπτά στρώματα (Schultz, 1993a). Σύγχρονες κλινικές μελέτες δείχνουν ότι σε ήπια μηνιγγίτιδα επέρχεται ταχεία επούλωση με νέο οστό στην προσβληθείσα περιοχή. Οι έρευνες δείχνουν ότι, παρόλο που αγγειοβριθείς νέο οστό εντοπίζεται ενδοκρανιακά ως αποτέλεσμα φλεγμονής της σκληράς μήνιγγας, οι λύσεις που αναγνωρίζονται ως φυματιώδης μηνιγγίτις έχουν τη μορφή μικρών μαζών με κόκκους πληγής και φλοιώδεις εστίες, παράγοντας λύσεις που ομοιάζουν με την αραχνοειδή κοκκιοποίηση. Αυτά τα ευρήματα

έχουν επίσης τεκμηριωθεί σε αρχαιολογικούς πληθυσμούς (Hershkovitz, 2002; Schultz, 2001; Templin and Schultz, 1994).

Ιστολογική εξέταση αποκάλυψε αυξημένο σπογγώδες διάστημα με φυσιολογικές οστικές δοκίδες αλλά με εστίες χρόνιας φλεγμονής, αλλαγές στη μήνιγγα και πάχυνση του κρανίου (Brendan et al., 2002; Kupersmith, 2004).

Ο ιστολογικός μορφότυπος των μηνιγγικών αλλοιώσεων σε μορφή μικτών αιμοραγιών-φλεγμονών συνήθως χαρακτηρίζεται από λείες, πολύ κοντές ελικοειδείς αποτυπώσεις αιμοφόρων αγγείων και πολύ μικρές επίπεδες πλακοειδείς νησίδες που αναπτύσσουν μίσχο (Folpe and Inwards, 2009). Το πρωτογενές ανοργάνωτο οστό και ο βαθμός στην επουλωτική διαδικασία διαγιγνώσκονται στην τομή και με σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου.

Εκφυλισμένα υπολείμματα (vestiges) φυματιώδους μηνιγγίτιδας χαρακτηρίζονται όχι μόνον από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά αλλά περαιτέρω ως οργανωμένες ομάδες, συχνά στη βάση του ενδοκράνιου, στα πλάγια τοιχώματα του εσωτερικού του κρανίου, κυρίως στην μεσαία και οπίσθια κρανιακή εγκεφαλική κοιλότητα του ινιακού οστού, και από σχετικά μικρές κοκκιώδεις αποτυπώσεις που η διάμετρός τους ποικίλλει μεταξύ 0.5-1.0 μμ, συχνά σε επουλωτική διαδικασία. Αυτές οι λύσεις προκαλούνται από την ατροφία λόγω πίεσης (pressure atrophy) των φυματίων (tubercle) με βακτηριακή λοίμωξη (Schultz, 2001, 2003).

Σχετικά με το επιχείρημα ότι η βλάβη δεν επιτρέπει την ανάπλαση και εναπόθεση νέου οστού για επούλωση, πρέπει να τονισθεί ότι το παιδικό οστό είναι πλέον αγγειοβριθές και επομένως αναταποκρίνεται ταχύτατα σε φλεγμονώδη ή υπεραιμικά ερεθίσματα. Τον πρώτο χρόνο η αναδιοργάνωση του σκελετού είναι ταχύτατη που φθίνει στον ενήλικα κατά 5% στο συμπαγές και 25% στο σπογγώδες οστό. Έχει τεκμηριωθεί ότι σε οστεοβλάστες ενηλίκων απαιτείται 10 φορές περισσότερος χρόνος να αποκαταστήσουν την οστική βλάβη μεταφερόμενη από τους οστεοκλάστες με αυξανόμενο χρόνο στην ανταποκρισιμότητα για παραγωγή νέου οστού σε φλεγμονή ή τραύμα. Το πρόβλημα αποτελεί η διάκριση μεταξύ νέου οστού παθολογικής προέλευσης και αυτού της κανονικής διαδικασίας ανάπτυξης. Μόνο αργότερα στην ηλικία οι λύσεις λαμβάνουν μορφή τριχοειδών νησίδων και ψηκτροειδούς εμφάνισης με περαιτέρω ευρύτερη εξάπλωση, πιθανά μία πλέον εξαπλωμένη στην περιοχή εναπόθεση ως ένδειξη παθολογίας. Έως την αιτιολογική ερμηνεία, είναι αξιόπιστο να ονομάζονται βλάβες άτυπης αιμορραγικής ή/και φλεγμονώδους αντίδρασης σε μελέτες με χρονολογικό φάσμα και γεωγραφική περιοχή (Schultz, 2001, 2003).

Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ενδοκρανιακή συμμετρική ελικοποίηση (Hershkovitz, 2002) λύσεων και αγγείων είναι εγγενής (ελικοποίηση των αγγείων της σκληράς μήνιγγας παρατηρείται και σε υγιή άτομα), ενώ με την ηλικία επέρχεται βαθμιαία φυσιολογική βάθυνση των αγγειακών αυλακώσεων στο ενδοκράνιο. Το τελευταίο φαινόμενο οφείλεται μάλλον στην ανύψωση των ορίων των αυλακώσεων παρά σε κοιλότητα έξω από τις αυλακώσεις. Το φαινόμενο φαίνεται να σχετίζεται με αλλαγές σε πρωτογενείς και δευτερογενείς αναστομωτικές αρτηρίες που διασχίζουν εγκάρσια την σκληρά μήνιγγα επιφανειακά. Αυτές οι μικρές αρτηρίες είναι πιθανό να είναι πολύ ελικοειδείς κυρίως σε νέα άτομα και λόγω αυτού να δημιουργείται το σχήμα λαβύρινθου που χαρακτηρίζει τη σπιροειδή δομή. Αυτά τα αγγεία πιθανά συνδέονται με λοιμώξεις (Hershkovitz, 2002). Υποστηρίζεται ότι η σπιροειδής μορφή των αρτηριών τείνει να αυξάνει την πλάγια πίεση, ενώ μειώνει την πίεση προς τα κάτω. Αυτό εξηγεί γιατί τέτοιες αρτηρίες συναντώνται συχνά όταν υπάρχουν μεγάλες μεταβολικές ανάγκες ενός διερχόμενου τροφικού στοιχείου και σε επαφή με φλεγμονώδεις διαδικασίες. Αυτές οι σπιροειδείς δομές συχνά συναντώνται όταν οι αρτηρίες αναπτύσσονται ταχύτατα εξ αιτίας νέων αναγκών. Επί πλέον, το γεγονός ότι η σκληρά μήνιγγα διαχέεται σε μεγάλο βαθμό από ροή αίματος κάτω από κανονικές συνθήκες δείχνει ότι η ο τοπικός ερεθισμός της σκληράς μήνιγγας παράγει τέτοιου είδους αντίδραση στα αιμοφόρα αγγεία (Hershkovitz, 2002). Ενδοκρανιακή αντίδραση του περιόστεου προκαλείται από τοπική επισκληρίδιο αιμορραγία ως αποτέλεσμα θρόμβωσης στο φλεβώδη αυλό (Mensforth et al., 1978; Mensforth, 1985). Η κύρια διάγνωση αναγνωρίζει ιστολογικά λοίμωξη, που εξελίσσεται ως αργή διαδικασία και σε μορφή λαβύρινθου με νησίδες επούλωσης. Αποτελεί περιοστική λοίμωξη του ενδοκράνιου με ανέπαφη διπλή και σχετίζεται με ενδοθωρακική λοίμωξη κυρίως πνευμονική και σπανιότερα φυματίωση και υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια (Hershkovitz, 2002). Κυρίως προσβάλλει νεαρά άτομα στους οβελιαίους και εγκάρσιους κόλπους του ενδοκράνιου αμφίπλευρα. Συχνά συνοδεύεται από αδρά οριοθετημένες αλλοιώσεις διάβρωσης.

Λύσεις που σχετίζονται με παθολογίες της σκληράς μήνιγγας στην έσω τράπεζα συχνά ανιχνεύονται σε προϊστορικούς πληθυσμούς, το επισκληρίδιο αιμάτωμα και η μηνιγγίτιδα (Carli-Thiele, 1996; Carli-Thiele and Schultz, 1997; Schultz, 2003a).

Καθότι τα νοσήματα της σκληράς μήνιγγας και γενικότερα της έσω τράπεζας έχουν υποτιμηθεί στους αρχαιολογικούς πληθυσμούς, δεν έχουμε πολλά στοιχεία επιδημιολογίας ειδικά στον Ελλαδικό χώρο. Στην βόρεια Ανατόλια στην πρώιμη Χαλκοκρατία το ποσοστό

εκτιμάται στο 9,4% (Schultz, 1990, 1993a), με ανάλογα ποσοστά στην κεντρική Ευρώπη (Schultz, 2001).

6.1.2.5. Αιμορραγικά επεισόδια-Αιματώματα

6.1.2.5.1.Υποσκληρίδιο αιμάτωμα

Αναφέρεται ως αιμάτωμα που προκαλείται από αιμορραγία μέσα και γύρω από τις μήνιγγες. Πρόκειται για μία κατηγορία τραύματος του εγκεφάλου όπου αίμα συγκεντρώνεται μεταξύ της σκληράς και της αραχνοειδούς μήνιγγας που διέρχεται πέρα από τις κρανιακές ραφές και συνήθως δεν διαπερνά την μεσαία γραμμή (Sanders and McKenna, 2001; Woo and Kim, 1997).

Τα υποσκληρίδια αιματώματα προκαλούνται από αιμορραγία που οφείλεται στη ρήξη φλεβών που διασχίζουν το υποσκληρίδιο διάστημα, σε αντίθεση με τα επισκληρίδια αιματώματα που προκαλούνται από ρήξη στις αρτηρίες (Schultz, 2001). Τα υποσκληρίδια αιματώματα προκαλούν αύξηση στην ενδοκρανιακή πίεση προκαλώντας καταστροφή του εγκεφαλικού φλοιού. Συνήθως εντοπίζονται στους μετωπικούς και βρεγματικούς λοβούς, στην οπίσθια κοιλότητα και πλησίον της πτυχής της σκληράς μήνιγγας που διαχωρίζει τα ημισφαίρια του εγκεφάλου (falx cerebri) και της απόφυσης της σκληράς μήνιγγας που καλύπτει την παρεγκεφαλίδα (tentorium). Σε αντίθεση με τα επισκληρίδια αιματώματα που δεν επεκτείνονται πέραν των ραφών του κρανίου, τα υποσκληρίδια αιματώματα εκτείνονται κατά μήκος του εσωτερικού του κρανίου δημιουργώντας ένα σχήμα που ακολουθεί την καμπύλη του εγκεφάλου (Mori et al., 2002; Schultz, 2001).

Σε ορισμένα υποσκληρίδια αιματώματα και η αραχνοειδής μήνιγγα έχει σχισθεί και εγκεφαλονωτιαίο υγρό και αίμα διαχύνονται στο ενδοκρανιακό χώρο αυξάνοντας την πίεση (Schultz, 2001). Το υποσκληρίδιο διάστημα αναφέρεται και ως «δυνητικό διάστημα» καθώς αυτό στην πραγματικότητα εμφανίζεται μόνο στη δημιουργία μάζας αιματώματος, ως αποτέλεσμα ρήξης φλέβας. Οι φλέβες που αποστραγγίζουν την επιφάνεια του εγκεφάλου διατρέχουν μέσα από το υποσκληρίδιο διάστημα και τη σκληρά μήνιγγα προς την πορεία τους στην οβελιαία κοιλότητα.

Καθώς το αίμα συγκεντρώνεται στο υποσκληρίδιο διάστημα ο εγκέφαλος μετατίθεται προσθέτοντας αυξανόμενη έλξη-αντίσταση στις φλεβικές γέφυρες οι οποίες αιμορραγούν με επακόλουθο τραύμα. Όταν παύσει η αιμορραγία, ο αιμορραγικός θρόμβος περιβάλλεται από μία ινώδη αγγειοβριθή μεμβράνη η οποία αργότερα αποσπάται από τη σκληρά μήνιγγα και συνήθως επεκτείνεται ισόβαθμα στην οπίσθια βρεγματική περιοχή ή στο δάπεδο της κρανιακής κοιλότητας. Συχνά αυτά τα αιματώματα οστεοποιούνται.

Παιδικό τραύμα από κακοποίηση ή κατάγματα καθώς και πυώδης μηνιγγίτις προκαλεί την βλάβη (Brendan et al., 2002; Schultz, 2001).

6.1.2.5.2. Επισκληρίδιο αιμάτωμα

Συχνά οφείλεται σε αυξανόμενη και συνεχή πίεση στο κρανίο. Κύρια προέρχεται από εσωτερική πηγή μετά από κάταγμα στο κρανίο. Σε περιορισμένες και σε ήπιες αιμορραγίες δεν διακρίνεται από το υποσκληρίδιο αιμάτωμα. Επισκληρίδιο αιμάτωμα περιορίζεται συνήθως πλησίον των γραμμών των ραφών (Jacques et al., 2000). Η αιτιολογία του επισκληρίδιου αιματώματος συνδέεται με τραύμα και σκορβούτο, κυρίως σε παιδική ηλικία, που αποτελούν αιμορραγικά φαινόμενα και σχετίζονται με το τοίχωμα των αγγείων, τον χόνδρο και τα οστά και αδύναμα αγγεία που θραύονται και αιμορραγούν. Όμως απαιτείται συστημική διάγνωση σκορβούτου (Schultz, 2001). Το ενδοδιπλοϊκό (intradiploic) αιμάτωμα πιθανά προέρχεται από τραύμα.

6.1.2.5.3. Υπαραχνοειδές αιμάτωμα

Προκαλείται αιμορραγία στο υπαραχνοειδές διάστημα που περιβάλλει τον εγκέφαλο και προκύπτει από επικεφαλής τραύμα ή αυθόρμητα. Αυθόρμητα ακολουθεί τη ρήξη του εγκεφαλικού ανευρύσματος ή εγκεφαλική αρτηριοφλεβώδη δυσμορφία, αλλά επίσης οφείλεται σε αγγείωμα, θρόμβωση, αιμάτωμα, ή όγκο εγκεφάλου.

6.1.2.5.4. Κύστες

Οι κύστες του εγκεφάλου αποτελούν κοιλότητες που περιέχουν πύον με τις αιματογενείς να είναι συχνά πολλαπλές. Τα βακτήρια που τις προκαλούν διαχέονται από τις πλησίον αεροφόρους οδούς, το μέσο ούς, τους πνεύμονες ή την καρδιά και προκαλούν κύστη των μετωπικών λοβών και κύστη των μαστοειδών λοβών (Takeda et al., 2008).

6.1.2.5.4.1. Επισκληρίδιος κύστη

Επισκληρίδιος κύστη αναπτύσσεται όταν βακτήρια αποικίσουν ένα τραυματικό επισκληρίδιο αιμάτωμα ή όταν η μόλυνση από τις αεροφόρους οδούς εξαπλωθεί στο επίπεδο μεταξύ της σκληράς μήνιγγας και του οστού (Fishpool et al., 2007).

6.1.2.5. Σύγχρονη κλινική έρευνα ενδοκρανιακών οστεολύσεων στον Ελλαδικό χώρο

Στον Ελλαδικό χώρο η έρευνα σε παιδιά αγροτικών και αστικών περιοχών για διάγνωση βακτηριακής και ιογενούς μηνιγγίτιδας έδειξε μεγάλη διαφορά επικράτησης σε βάρος των αστικών περιοχών στη δυτική Ελλάδα. Σε αγροτικές και αστικές περιοχές

αντίστοιχα εκτιμήθηκε η μηνιγγίτις σε 1.13 και 8.99, η βακτηριακή σε 0.16 και 2.40, υποψία βακτηριακής σε 0.52 και 3.00 και η ιογενής σε 0.44 και 3.58. Μόνο 2 από τις 79 περιπτώσεις έδωσαν στοιχεία για ταύτιση παθογόνου παράγοντα σε αγροτική περιοχή (Giannakopoulos et al., 2008).

Σε άλλη μελέτη, ασθενείς με συμπτώματα μηνιγγίτιδος μετά από εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις διαγνώστηκαν ότι υπέφεραν από λεπτομηνιγγικό μελάνωμα αγνώστου πρωτογενούς προέλευσης (Levidou et al., 2007).

Στον Ελλαδικό χώρο η *Neisseria meningitidis* αποτελεί την πλέον σοβαρή αιτία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες με τη σχετική ποικιλομορφία που χαρακτηρίζει τους φυσιολογικούς κύκλους στην επιδημιολογία του μηνιγγιδόκοκκου. Ο *Streptococcus pneumoniae* αποτελεί το πλέον θανατηφόρο παθογόνο παράγοντα της βακτηριακής μηνιγγίτιδας (Theodoridou et al., 2007).

Σε μελέτη σε παιδιά του Ελλαδικού χώρου φαίνεται ότι οι εντεροϊοί ευθύνονται για το ήμισυ της ασηπτικής μηνιγγίτιδας (Michos et al., 2007), ενώ στην ίδια ηλικιακή ομάδα στην Πελοπόννησο ως αιτιολογικός παράγων αναγνωρίστηκε μία νέα μετάλλαξη του *Echovirus 15* (Frantidou et al., 2005).

Ευρύτερες μελέτες έδειξαν ότι η *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* σχετίζονται με τη βακτηριακή μηνιγγίτιδα στην Ευρώπη και περιοχή της Μεσογείου (Tzanakaki and Mastrantonio, 2007).

Σε διετή έρευνα στην περιοχή των Αθηνών, αναγνωρίστηκε ότι για τη μηνιγγίτιδα *Neisseria meningitidis* ο ορότυπος A ήταν υπεύθυνος για το 7% των περιπτώσεων με την θνησιμότητα στο 4.5% και στο 2.8% για επιβεβαιωμένες μικροβιολογικά προσβληθείσες περιπτώσεις (Tsolia et al., 2003).

Λοίμωξη του αναπνευστικού λόγω γριπώδους ιού με προδιάθεση για μηνιγγιτικοκκιώδη νόσο διαγνώστηκε σε μελέτη Ελλήνων (Makras et al., 2001), ενώ μηνιγγίτιδα και οστική φυματίωση διαγνώστηκε κύρια λόγω χαμηλού βιοτικού επιπέδου και μετανάστευσης σε παιδιά σε νοσοκομεία στην Ελλάδα (Maltezou et al., 2000).

Χαμηλή συχνότητα μηνιγγίτιδας διαγνώστηκε στη νοτιοδυτική Ελλάδα, με 50% ως *Neisseria meningitidis*, 41% *Haemophilus influenzae b* (Hib), 8% *Streptococcus pneumoniae*. Ο μέσος ετήσιος όρος για μηνιγγιδόκοκκο ήταν 9.7% και *Haemophilus influenzae-Hib*, 8 ανά 100.000 παιδιά (Syrogiannopoulos et al., 1995). Κλινική έρευνα στον Ελλαδικό χώρο έδειξε ότι η μετατραυματική μηνιγγίτιδα δεν είναι θανατηφόρα (Baltas et al., 1994).

Μελέτη σε ευρύ Ελληνικό δείγμα υποστηρίζει ότι η αύξηση της μηνιγγίτιδας φαίνεται να οφείλεται σε εισαγωγή του επιδημικού ορότυπου του στελέχους C:2a:P1.2 - 205 -(P1.5) (Kremastinou et al., 1999).

Περαιτέρω έρευνες δείχνουν ότι η βρουκέλλωση είναι μία ζωνοσός ακόμη ενδημική στην Ελλάδα με ευρήματα αιματολογικά, όπως η αναιμία, με αίτιο την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (Starakis et al., 2008). Σημαντική η διαφορική διάγνωση μεταξύ της λοίμωξης *Brucella melitensis* σε οστά και εγκέφαλο και άλλων λοιμώξεων κυρίως της φυματίωσης.

6.1.3. Απεικόνιση τυπικών παθογνωμονικών μοντέλων προσβολής: σύνδρομο πορώδους υπερόστωσης και *cribra orbitalia*, κατηγορίες ενδοκρανιακών οστεολύσεων: ιστοπαθολογικό προφίλ (διαμορφωμένος πίνακας Schultz, 2001, 2003)

6.1.3.1. Πορώδης υπερόστωση

- 1.Φλεγμονώδεις διαδικασίες: φλεγμονώδεις διεργασίες του δέρματος του κρανίου, περιοστίτις του έξω κρανιακού θόλου, άτυπη ή ιδιοπαθής οστίτις και οστεομυελίτις του κρανιακού θόλου
- 2.Αιμορραγικές διαδικασίες: υποπεριοστικό αιμάτωμα από τραύμα, υποπεριοστικό αιμάτωμα από σκορβούτο
- 3.Όγκοι και νεοπλαστικές διεργασίες: αιμαγγείωμα, μηνιγγίωμα
- 4.Διατροφικές διαταραχές: διαφορετικές κατηγορίες αναιμίας, σκορβούτο, ραχίτις
- 5.Γενετικοί παράγοντες: μεσογειακή αναιμία, θαλασσαιμίες, γενετικές διαταραχές πρωτεϊνών (χρόνια αναιμία, σκορβούτο, μεγαλοβλαστική αναιμία)
- 6.Άλλοι παράγοντες: αναιμίες που προκαλούνται από παράσιτα (αγκυλόσωμο, ταινία, πλασμώδια) ή από ασθένειες όπως θυροειδής, γαστερεντερικές δυσλειτουργίες, συγγενής καρδιοπάθεια

6.1.3.2. *Cribra orbitalia*

- 1.Όλες οι νόσοι του Α
- 2.Φλεγμονή των μετωπικών, ηθμοειδών, γναθικών κόλπων
- 3.Φλεγμονή των δακρυικών αδένων
- 4.Φλεγμονή των μαστοειδών αποφύσεων
- 5.Αντίδραση της σκληράς μήνιγγας

6.1.4. Κατηγοριοποίηση πολλαπλασιαστικών αντιδράσεων σε οστό με βάση ιστοπαθολογικά μορφολογικά χαρακτηριστικά από ανάλυση λεπτών τομών

6.1.4.1. Εξωτερικές περιостικές αντιδράσεις-κρανίο, επιμήκη οστά

1.Αιμορραγικές, όπως αιμάτωμα από τραύμα ή σκορβούτο. Η αλλοίωση εντοπίζεται έξω από την οστική επιφάνεια, σε αντίθεση με την φλεγμονώδη μορφολογία. Οι αλλοιώσεις εκφράζονται ως:

α.μικρές αιμορραγίες ή περιφερικές μεγάλων επεισοδίων αιμορραγίας με μορφή λεπτού στρώματος ως επιμήκης λωρίδα που προσομοιάζει με κάλυμμα νέου δομημένου οστού. Η πρωτογενής οστική ουσία δεν επηρεάζεται.

β.κέντρο εκτεταμένης αιμορραγίας. Σχετικά κοντές, ογκώδεις δοκίδες σε γεφυρωτούς σχηματισμούς. Σπάνια, σε περιπτώσεις υποτροπής, αναπτύσσονται διάφορα στρώματα.

2.Φλεγμονώδης, άτυπη και ιδιοπαθής περιοστίτις από άτυπη οστίτιδα ή αιματογενή οστεομυελίτιδα. Σε αντίθεση με τα αιμορραγικά φαινόμενα, προσβάλλονται και η οστική επιφάνεια, το έξω στρώμα και συχνά η πρωτογενής οστική ουσία. Οι αλλοιώσεις εκφράζονται ως:

α.μικρή περιοχή ή ευρέως εκτεταμένη περιφερική αλλοίωση. Λεπτό στρώμα ως επιμήκης λωρίδα και επικάλυμμα με νέο οστό.

β.μεσαίου μεγέθους ή μεγάλη περιοχή. Σχετικά επιμήκεις και λεπτές οστικές δοκίδες που κατευθύνονται κυρίως ελαφρά ανώμαλα σε παράλληλη τάξη. Σχηματισμοί ως γέφυρες πολύ ελάχιστα με πολλαπλά στρώματα σε υποτροπή. Στην περίπτωση αυτή εκτεταμένο γεφύρωμα κυρίως στο επίπεδο του επεισοδίου.

3.Ογκοί, περίστωση που προκαλείται από πρωτογενείς και δευτεροπαθείς οστικούς όγκους. Επηρεάζουν το έξω στρώμα και σε σοβαρό στάδιο συχνά τις βαθύτερες δομές. Ομοιάζουν με φλεγμονώδη επεισόδια αλλά συνήθως οι δοκίδες δείχνουν πλέον κανονική εξέλιξη στη μορφολογική αλλοίωση.

6.1.4.2. Ενδοκρανιακές αλλοιώσεις των μηνίγγων, κρανιακός θόλος-βάση κρανίου

1.Αιμορραγικές. Επισκληρίδιο αιμάτωμα προκαλούμενο από τραύμα, σκορβούτο, εσωτερική αιμορραγική παχυμηνιγγίτιδα. Οι αλλοιώσεις εντοπίζονται έξω από την οστική επιφάνεια. Η πρωτογενής οστική ουσία στην έσω τράπεζα επηρεάζεται από πιεστική ατροφία (pressure atrophy). Οι αλλοιώσεις εκφράζονται ως:

α.αρχικό στάδιο οργάνωσης και ανάπλασης. Μικρές, ως πλάκες, περιοχές στενών διακλαδούμενων αποτυπωμάτων αιμοφόρων αγγείων.

β.σχετικά εξελιγμένο στάδιο οργάνωσης και ανάπτυξης. Πορώδεις πλάκες που συχνά φαίνονται παχείες (σοβαρό αιμάτωμα) και καλύπτουν το αποτύπωμα των αιμοφόρων αγγείων που προαναφέρθηκαν.

γ.περαιτέρω οργάνωση και ανάπτυξη. Ομάδες από λείες πλάκες που ομοιάζουν με γλώσσες που διαχωρίζονται με μία εκτεταμένη ως δίχτυ συγκέντρωσης αποτυπωμάτων αιμοφόρων αγγείων. Οι αλλοιώσεις αυτές εντοπίζονται σε όλες τις περιοχές του κρανίου.

2.Φλεγμονώδεις, όπως άτυπες (βακτηριακές) και τυπικές ιδιοπαθείς (φυματιώδεις) μηνιγγίτις, μηνιγγοεγκεφαλίτις και παχυμηνιγγίτις. Προσβάλλουν και την πρωτογενή οστική ουσία και τις βαθύτερες δομές. Οι αλλοιώσεις εκφράζονται ως:

α.άτυπη βακτηριακή και τυπική πρωτοπαθής (φυματιώδης) μηνιγγίτις με δομές λείες ως επίπεδες πλάκες νέου οστού που, ως επί το πλείστον, αναπτύσσονται σε επαφή στην ενδοκράνια επιφάνεια, ως απομονωμένες πλάκες που συχνά συγκλίνουν και δημιουργούν ένα στρώμα. Διαφορετικά στρώματα συναντώνται σε υποτροπιασμό. Αυτές οι αλλοιώσεις εντοπίζονται σε αποτυπώματα και σε μεγαλύτερες περιοχές σε προχωρημένο βαθμό.

β.σε πρωτοπαθή (φυματιώδη) μηνιγγίτιδα οι αλλοιώσεις επιπλέον των ανωτέρω, στη βάση του κρανίου και στην περιοχή της βάσης του θόλου, εντοπίζονται μικρές αποτυπώσεις είτε απομονωμένες είτε σε ομάδες.

γ.σε πολύ προχωρημένο στάδιο ανάπτυξης των άτυπων και ειδικών λύσεων, το περίγραμμα γίνεται δυσδιάκριτο και η μορφή της πλάκας δεν διακρίνεται λόγω της επουλωτικής διαδικασίας. Μόνο σε ειδικές λύσεις τα μικρά αποτυπώματα οργανώνονται, π.χ. πληρώνονται από δομές νέου οστού.

3.Όγκοι, όπως μηνιγγίωμα. Προσβάλλουν και την επιφάνεια και τις βαθύτερες δομές. Οι αλλοιώσεις εκφράζονται ως ανώμαλο ανοργάνωτο έπαρμα νέου οστού σχετικά υψηλής πυκνότητας με απουσία της τυπικής ανάπτυξης των δοκίδων.

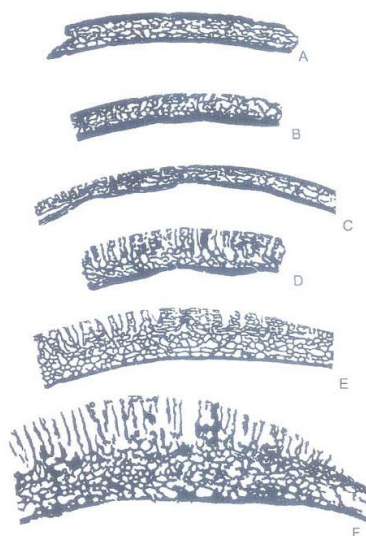
6.1.5. Διαγνωστικά κλινικά χαρακτηριστικά της παθοφυσιολογίας της πορώδους υπερόστωσης και των cribra orbitalia-διαφορική διάγνωση

Η εξέλιξη των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών της πορώδους υπερόστωσης στο κρανίο διακρίνεται σε 4 στάδια σοβαρότητας (εικ., 257, ανατύπωση, Schultz 2001). Ως γνωστόν μακροσκοπικά εντοπίζεται ως ήπια πορότητα στις περιοχές της λεπιδοειδούς ραφής, του λεπιδοϊνιακού τμήματος, του βρεγματικού επάρματος ή των μετωπικών περιοχών σπανιότερα. Έχει προαναφερθεί ότι μακροσκοπικά ο μορφότυπος αυτών των

λύσεων είναι παρόμοιος στην αναιμία, σκορβούτο, ραχίτιδα, φλεγμονώδεις νόσους (δέρματος, κρανίου, περιστίτις, οστεΐτης, οστεομυελίτις) και σπανιότερα αιμαγγείωμα.

Στην ιστολογική τομή εντοπίζεται στα εξής στάδια: 1, έναρξη της διαδικασίας αναρρόφησης της έξω τράπεζας με ελαφρά μεγέθυνση δευτερογενών κοιλοτήτων οι οποίες επικάθηνται στο επίπεδο της πρωτογενούς έξω τράπεζας και συμβάλλουν με τις πρωτογενείς υπομονάδες του ερυθρού μυελού στη διπλή (εικ. 257)· στάδιο 2, μακροσκοπικά παρατηρείται βαθμός ήπιας έως μέτριας πορότητας σε περίπου όμοιες περιοχές όπως στο στάδιο 1, αλλά όχι σπάνια με ελαφρά πάχυνση των προσβληθέντων κρανιακών περιοχών και με την ίδια διαφορική διάγνωση. Η κατηγοριοποίηση και ποσοτικοποίηση της πορότητας είναι δύσκολη έως ανέφικτη μακροσκοπικά. Στη μικροσκοπική τομή η έξω τράπεζα έχει διασπασθεί σε σχετικά εκτεταμένη περιοχή. Η κατεύθυνση και το μέγεθος των δευτερογενών κοιλοτήτων είναι κανονικά. Όμως μεταξύ αυτών των κοιλοτήτων, υπάρχουν άλλες δευτερογενώς δομηθείσες σχετικά κοντές και ογκώδεις δοκίδες που αναπτύσσονται έξω από την πρωταρχική διπλή, διαμορφώνοντας το χαρακτηριστικό σχήμα (εικ. 257). Στις προσβεβλημένες περιοχές, το οστό συχνά αναπτύσσεται στο έξω ήμισυ τμήμα της διπλής προκαλώντας την ήπια πάχυνση του κρανιακού οστού· στάδιο 3, ανιχνεύεται σοβαρή ανοργάνωτη εκτεταμένη ασύμμετρη πορότητα σε περιοχές του κρανίου με έντονη πάχυνση. Στη δομή της πορώδους περιοχής συχνά αναπτύσσονται ακανόνιστες κοντές διαχωρισμένες σχισμές στο κέντρο της υπερτροφικής περιοχής που συχνά προσδίδει το σχήμα άστρου. Μικροσκοπικά η έξω τράπεζα είναι εντελώς διασπασθείσα με σοβαρή πάχυνση των περιοχών (εικ. 257). Οι δοκίδες στο έξω ήμισυ τμήμα της διπλής είναι σχετικά παχείες και διαμορφώνονται σε παράλληλη κατεύθυνση που είναι η αιτία της ακτινωτής οργάνωσής τους με αποτέλεσμα την εμφάνιση ψηκτροειδούς φαινομένου (hair on end). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι αυτά τα γενικευμένα χαρακτηριστικά ιστολογικών αλλοιώσεων που διαγιγνώσκουν αναιμικά επεισόδια εντοπίζονται σε παιδιά έως 6 περίπου ετών. Σε μεγαλύτερης ηλικίας, 6-14 ετών, η υπερτροφική περιοχή εμφανίζει ελάχιστα διαφορετικές αλλοιώσεις λόγω της ανάπτυξης που εξαρτάται από την ηλικία. Επιπλέον, οι χαρακτηριστικές αλλαγές στην αναιμία (η ανάπτυξη των λεπτών παράλληλων δοκίδων της διπλής προς την έξω τράπεζα) συχνά ανακατασκευάζονται. Αυτή διαμορφώνεται με μορφή σε μία δεύτερη φάση στη δομή του νοσούντος οστού (εικ. 257). Συχνά συνδυάζονται στοιχεία του σταδίου 2 και 3 με μεταβατικά στοιχεία που δυσκολεύουν την κατηγοριοποίηση και σε ιστολογικό επίπεδο ανάλυσης. Το τελευταίο στάδιο 4 χαρακτηρίζεται από έντονες αλλοιώσεις με τις

μεγάλες εκτεταμένες παράλληλες δοκίδες της διπλής προς πλήρη καταστροφή της έξω τράπεζας και επαγόμενο έντονο ψηκτροειδές φαινόμενο (hair on end) και πάχυνση.



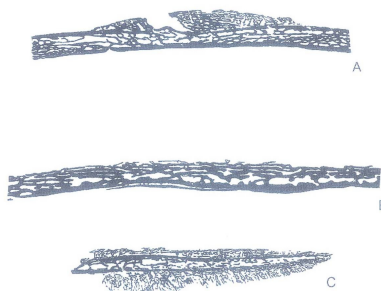
Εικόνα 257. Στάδια σοβαρότητας πορώδους υπερόστωσης και cribra orbitalia στον οστίτη ιστό
Α. υγιής ιστός. Β. στ.1, ήπια αλλοίωση. C στ. 2, ήπια αλλοίωση. D. στ.3, hair on end, σοβαρή αλλοίωση. Ε. μεταβατικό στάδιο των 2 και 3. F. προχωρημένο στάδιο 3 άνευ ανάπλασης
(ανατύπωση από Schultz, 2001, 2003)

Στο εξωκρανικό υποπεριοστεϊκό αιμάτωμα λόγω χρονίου σκορβούτου στην ιστολογική μορφή ανιχνεύονται διαγνωστικά στοιχεία, ενώ δεν είναι εύκολη η διάκριση μεταξύ αναιμίας και σκορβούτου μακροσκοπικά,. Οι αλλαγές οφείλονται πρωτογενώς σε αιμορραγικό επεισόδιο που πρώτα οργανώθηκαν από αιμάτωμα σε ινώδη συνδετικό ιστό σε οριζόντια στρώματα και σε άλλο στάδιο σε πρωτογενές δικτυωτό οστό. Όπως αναφέρθηκε, αποτελεί βασικό στοιχείο το εύρημα ότι το υποπεριοστεϊκό αιμάτωμα επικάθεται στην πρωταρχική επιφάνεια του οστού χωρίς να επηρεάζει την έξω τράπεζα, ενώ η διπλή εμφανίζει φυσιολογική μορφολογία (εικ. 258Α). Όμως σε σχετικά ήπιες μορφές αναιμίας και σκορβούτου οι αλλαγές είναι παρόμοιες.

Σχετικά με τον ιστολογικό μορφότυπο της ραχίτιδας, που μακροσκοπικά προσομοιάζει με αναιμία και σκορβούτο σε ήπια μορφή, η έξω τράπεζα εμφανίζει εκτεταμένη καταστροφή με μορφή λεπιδοειδών πλακών, η διπλή καθ' ολοκληρίαν ακανόνιστες δοκίδες και η έσω τράπεζα ανάπτυξη οστού σε σχήμα ακίδας (εικ. 258Β).

Η ιστολογική μορφή της οστεομυελίτιδας εμφανίζει περιστίτιδα της έξω και έσω τράπεζας εξ αιτίας μορφογένεσης δομών νέου οστού που δομείται από λεπτές σχετικά ακανόνιστες οστικές δοκίδες που συχνά διακλαδώνονται (εικ. 258C).

Τα χαρακτηριστικά της πορώδους υπερόστωσης όπως περιγράφηκαν στον οστίτη ιστό εφαρμόζονται και στη διαφορική διάγνωση των *cribra orbitalia*.



Εικόνα 258. Διαφορική διάγνωση σε τομή οστίτη ιστού (ανατύπωση από Schultz, 2001, 2003)
Α. οστεοποιημένο υποπεριοστικό αιμάτωμα, σκορβούτο. Β. έξω, έσω τράπεζες σε αποδόμηση, λεπιδοειδείς πλάκες στην έξω τράπεζα, ραχίτις. C. περιοστίτις έξω και έσω τράπεζας, πλάκες νέου οστού σε μορφή λεπτών, ακανόνιστων, ασύμμετρων δοκίδων, άτυπη οστεομυελίτις

6.1.6. Περιοστικές αντιδράσεις σε επιμήκη οστά-διαφορική διάγνωση

Παθολογικές αλλοιώσεις σε επιμήκη οστά, με κύριο κλινικό χαρακτηριστικό εναπόθεση νέου οστού με πολλαπλασιασμό και εξάπλωσή του, οφείλονται σε ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων όπως αιματογενής οστεομυελίτις, φυματίωση, άτυπη περιοστίτιδα (φλεγμονώδη επεισόδια φλεβών), πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς υπερτροφικές οστεοαρθροπάθειες, όγκοι οστών και μαλακών μορίων, σκορβούτο, εξωτερικό τραύμα και μολυσματικές ασθένειες μαλακών μορίων.

Οι φλεγμονές και τα αιμορραγικά επεισόδια συναντώνται συχνά σε νεαρές ηλικίες. Είναι σαφώς εμφανή και ευκολώτερα διαγνώσιμα καθότι τα συμπτώματα εκφράζονται έντονα αφού ο μεταβολισμός του οστού είναι συνεχώς ενεργός. Αναγνωρίζονται τέσσερις ομάδες πολλαπλασιαστικών διαδικασιών που παρατηρούνται σε λεπτές τομές επιμήκων οστών. Κατά κανόνα, η εναπόθεση νέου οστού είναι χαρακτηριστική σε αυτή τη διαδικασία ώστε το παράγωγο της αιμορραγίας (π.χ. υποπεριοστέϊκό αιμάτωμα), της φλεγμονής (π.χ. περιοστίτις) ή του όγκου είναι ιστολογικά διαγνώσιμο. Η ιστολογική διάγνωση περιοστέϊκών δομών που οφείλονται σε κυκλοφορικά νοσήματα (π.χ. σύνδρομο Bamberger-Marie) είναι δύσκολη. Οι αλλοιώσεις ομοιάζουν με αυτές των αιμορραγικών επεισοδίων με τη διαφορά ότι οι σχηματισμοί νέου οστού είναι πυκνοί.

Το οργανωμένο αναπλασθέν υποπεριοστέϊκό αιμάτωμα, που οφείλεται σε σκορβούτο, χαρακτηρίζεται από νέο σπογγώδες οστό που αναπτύσσεται στη έξω επιφάνεια του οστού. Περαιτέρω τα εξωτερικά ελάσματα παραμένουν ανέπαφα και δεν παρατηρείται καμμία αλλοίωση ως προς το περιοχόμενο στο συμπαγές οστό. Οι κοντές

λεπτές δοκίδες της υποπεριοστεϊκής νέας δομής είναι σχετικά ανοργάνωτες τραχείες και ογκώδεις, κτίζοντας, κατά κανόνα, δομές που επικοινωνούν σε μικρή απόσταση (Schultz, 2001, 2003; Van der Merwe, 2010).

Σχετικά με την περιοστίτιδα, κατά κανόνα, κατά τη διάρκεια της έξαρσης της φλεγμονώδους διαδικασίας, οι οστικές δοκίδες εμφανίζουν μία διαφορετική μορφή από αυτή της αιμορραγίας. Οι λεπτές συχνά παράλληλες δοκίδες είναι προσανατολισμένες ακτινικά περιφερειακά προς την οστική επιφάνεια. Τα βασικά ελάσματα, εάν είναι στη θέση τους και λόγω του ότι εξαρτώνται από την ηλικιακή ανάπτυξη καθώς και το περιεχόμενο του γειτνιάζοντος συμπαγούς οστού, συνήθως έχουν προσβληθεί. Μόνον κατά την έναρξη της φλεγμονώδους διαδικασίας και εάν έχει προκληθεί από εξωτερικό βλαπτικό παράγοντα οι βασικές ελασματοειδείς δομές και η ουσία του συμπαγούς οστού δεν εμφανίζουν παθολογικά χαρακτηριστικά. Σε χρόνια περιοστίτιδα, η περιοστεϊκή αντίδραση είναι ένα μόνο παθομορφολογικό σύμπτωμα. Σε αυτό το στάδιο της νόσου δεν εμφανίζεται μόνον περιοστίτις αλλά και οστεΐτις (προσβολή του συμπαγούς οστού) και πιθανά οστεομυελίτις (η φλεγμονή έχει προσβάλλει και το νωτιαίο μυελό). Στην αιματογενή οστεομυελίτιδα η προσβολή αρχίζει από το νωτιαίο μυελό και εξελίσσεται προς το περίοστεο. Όταν το οστό προσβληθεί από φλεγμονή γίνεται σκληρωτικό, ενώ συχνά παρατηρούνται στοιχεία επουλωτικής διαδικασίας με εναπόθεση νέου οστού σε διάφορα στρώματα διαφόρου βαθμού οργάνωσης.

6.1.7. Αξιολόγηση προτύπου των νοσολογικών ομάδων

Τα αποτελέσματα της μελέτης εισηγούνται ότι η υιοθέτηση ενός ευρέως αποδεκτού πρότυπου βαθμολόγησης (scoring standard) για τη δημιουργία πρωτόκολλου κατηγοριοποίησης δεδομένων δεν εξασφαλίζει απαραίτητα τον απόλυτο έλεγχο της αξιοπιστίας στη μελέτη κυρίως της πορώδους υπερόστωσης, ενώ δείχνει υψηλότερη εγκυρότητα στη μελέτη των *cribra orbitalia* και των ενδοκρανιακών λύσεων. Παρατηρείται ασάφεια στα στάδια ενεργό/επουλωτικό και στο βαθμό σοβαρότητας κυρίως στην πορώδη υπερόστωση. Μεγάλο πρόβλημα εκτίμησης αντιμετωπίζεται σε μικτές μορφές των λύσεων. Σημαντικό πρόβλημα ανακύπτει από το γεγονός ότι σε ήπιες δυσδιάκριτες περιπτώσεις προκύπτουν ψευδή αποτελέσματα λόγω διαγενετικών λύσεων. Ακόμα και σε προϊστορικούς πληθυσμούς, όπου θεωρητικά αναμένεται υψηλή συχνότητα πορώδους υπερόστωσης, η πραγματική παθολογική πορότητα δεν κυμαίνεται περισσότερο από 20-30%. Περαιτέρω, σε αυτό το ποσοστό αυτή καθαυτή η ίδια διαφορά στην εκτίμηση υγιών

δειγμάτων είναι τεχνητή (artifact) με συνοδευόμενη επιπρόσθετα εκτίμηση υγιών δομών πόρωσης ως νοσούντων.

Σχετικά με την πορότητα, ενώ υπάρχει σημαντική συμφωνία σε σοβαρή μορφή της πόρωσης, τέτοιος βαθμός έκφρασης της νόσου είναι σπάνιος στους αρχαιολογικούς πληθυσμούς του Ελλαδικού χώρου, όπου σαφώς τεκμηριώνεται η ήπια έως δυσδιάκριτη μορφή των λύσεων με συνεπαγόμενο σημαντικά μεγάλο σφάλμα μεταξύ παρατηρητών (inter-observer error) και αδυναμία να εγκαθιδρυθεί το ελάχιστο όριο για την ανάπτυξη των λύσεων της πορώδους υπερόστωσης. Περαιτέρω, καθώς η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* θεωρούνται παιδικές νόσοι η εκτίμηση του βαθμού επούλωσης είναι επίσης προβληματική. Δηλαδή, θεωρητικά, οι περισσότερες περιπτώσεις σε ενήλικες θα αξιολογούνται ως επούλωμένες. Στο κρανιακό υλικό από παιδιά είναι εύκολο να ταυτισθούν οι λύσεις λόγω της λεπτότητας και ευθραυστότητας και ως εκ τούτου η αναγνώριση της μεταβλητής «επούλωση» αποτελεί προεπιλεγμένη απούσα τιμή σε άλλα άτομα. Υπάρχουν εισηγήσεις για ποσοτικοποίηση των πόρων, διάμετρο ή/και αριθμό τους ανά μονάδα περιοχής αλλά δεν παράγουν επανελεγχόμενο μορφότυπο. Επίσης προτείνεται να ορισθεί ένα ελάχιστο και ένα μέγιστο της πορότητας αντί για βαθμούς αλλά η ποικιλομορφία στον μορφότυπο είναι συνεχής και δυσδιάκριτη να ποσοτικοποιηθεί.

Σχετικά με τα *cribra orbitalia*, λόγω της διαφορετικής δομής και του σχήματος κυρτότητας του οφρικού τόξου και του πάχους του κρανιακού θόλου και των στατικών συνθηκών σε σχέση με την υπερτροφία της διπλής και τις πιέσεις στην έξω τράπεζα, είναι πλέον πιθανό οι λύσεις να εκφρασθούν πιο εύκολα και συχνά στο οφρικό πέταλο. Αυτό λειτουργεί ως εξής: η επέκταση του μυελού στο κρανίο λόγω των συμπιεστικών διαδικασιών έχει κατεύθυνση προς τα πίσω εξ αιτίας της πίεσης στο ενδοκρανιακό τμήμα. Αλλά η έξω τράπεζα συνεχώς ασκεί αντιπίεση με το πάχος και την κυρτότητά της. Αντίθετα το επίσης κυρτό αλλά λεπτό οφρικό πέταλο επιτρέπει στις δοκίδες της διπλής να επεκταθούν άνευ αντίστασης. Επακόλουθα, αλλαγές στον κρανιακό θόλο δεν έχουν πιθανά διαγνωσθεί (Hershkovitz, 1997).

Από ένα αριθμό ερευνητών υποστηρίζεται ότι οι πορώδεις αλλοιώσεις στο κρανίο σχετίζονται με την πορότητα του οφρικού τόξου. Η σχέση συνύπαρξης της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* δεν διαγνώσθηκε στην παρούσα μελέτη. Τα *cribra orbitalia* συναντώνται πιο συχνά στις αρχαιολογικές συλλογές και με πλέον αξιόπιστη διάγνωση. Εάν τα *cribra orbitalia* αποτελούν πρωταρχικό στάδιο της παθολογικής διαδικασίας που οδηγεί στην πορώδη υπερόστωση δικαιολογείται γιατί απαντώνται συχνότερα (Tyson et al., 1999). Όμως αυτό αμφισβητείται από το εύρημα ότι σε πολλά

δείγματα οι δύο λύσεις σπάνια συνυπάρχουν. Ένα άλλο επιχείρημα τα θεωρεί ως δύο διαφορετικές κατηγορίες οστικών λύσεων που σχετίζονται με ηλικιακές διαφορές (Bunyavanich et al., 2003). Τέλος είναι πιθανό ότι μεγαλύτερος βαθμός και ρυθμός επουλωτικής ανάπλασης στο οστό του κρανίου από του οφρυικού τόξου λόγω μορφολογικών και στατικών διαφορών αποπροσανατολίζει τη μελέτη του προφίλ των νοσημάτων και τη συχνότητα και μορφότυπο της πορώδους υπερόστωσης σε ενήλικες.

Είναι γνωστό ότι η κατανομή των περιοχών της παραγωγής των ερυθροκυττάρων αλλάσσει κατά την εξέλιξη. Κατά την παιδική και εφηβική ηλικία η ερυθροποίηση λαμβάνει χώρα στη διπλή του κρανίου και στο μυελό των επιμήκων οστών. Στους ενήλικες το μεγαλύτερο τμήμα της ερυθροποίησης πραγματοποιείται στο σπογγώδες των οστών της σπονδυλικής, του στέρνου και περιοχών του αξονικού σκελετού (Wapler, 2009). Με επιχείρημα αυτή τη μετατόπιση των θέσεων αιμοποιητικής διαδικασίας, έχουν υποστηρίξει ότι η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* εντοπίζονται κυρίως σε παιδιά και εφήβους καθότι το κρανιακό οστό είναι πλέον εύπλαστο από το συμπαγές εφαιλατωμένο των ενηλίκων με αποτέλεσμα την ευκολότερη διάτρηση των οστικών περιοχών (Kent et al., 1994; Kent and Dunn, 1996; Stuart-Macadam 1985, 1992; Sullivan, 2005). Επιπλέον, κλινικές μελέτες δείχνουν ότι τα νήπια και τα παιδιά έχουν αιμοποιητικό μυελό που καθ' ολοκληρίαν πληρώνει τις κοιλότητες των επιμήκων οστών, ενώ σε μεγαλύτερες ηλικίες και σε ενήλικες αναπτύσσονται εστίες ανενεργού λιπώδους μυελού σε αυτές τις περιοχές. Ως εξαίρεση αυτού του πρότυπου, κρανιακά οστά και άλλα ανατομικά στοιχεία του αξονικού σκελετού παραμένουν πλούσια σε αιμοποιητικό μυελό σε όλα τα στάδια. Οι ανενεργές περιοχές του λιπώδους μυελού στους ενήλικες παρέχουν χώρο για την επέκταση του αιμοποιητικού μυελού με αποτέλεσμα να περιορίζουν, αν όχι να αποτρέπουν, τη δυνατότητα για οστικές αλλαγές που προκαλούνται από πίεση από αυτές τις επεκτάσεις του μαλακού ιστού (Stuart-Macadam, 1985, 1987b, 1989, 1991, 1992). Καθότι τα νήπια και τα νεαρά άτομα στερεούνται αυτήν την ελαστικότητα και προσαρμοστικότητα, αναγκάζονται να καταφύγουν σε επεκτάσεις μαλακών και οστικών ιστών για να αντιμετωπίσουν την αυξανόμενη απαίτηση για παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτό το συμπέρασμα περαιτέρω ενισχύεται από το γεγονός ότι σε αρχαιολογικές συλλογές η πορότητα σε ενεργό στάδια εντοπίζεται κυρίως σε νεαρές ηλικίες, ενώ η επούλωση σε ενήλικες. Το εύρημα αυτό συμφωνεί και με στοιχεία της σύγχρονης ιατρικής όπου δείχνει ότι τα παιδιά έχουν περιορισμένη χωρητικότητα και δυνατότητα να υποστηρίξουν έντονη παραγωγή ερυθροκυττάρων.

Τα προαναφερθέντα επιχειρήματα ενέχουν πολλά προβλήματα. Κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι ο ανενεργός λιπώδης ιστός σε ενήλικες άμεσα υποχωρεί σε γεγονότα επέκτασης αιμοποιητικού ιστού και η οριοθέτηση των πλέον διαγνωστικών λύσεων στο κρανίο και οφρυικό πέταλο που είναι ίσου βαθμού αιμοποιητικές μεταξύ νεαρών και ενηλίκων δεν έχουν με λεπτομέρεια συζητηθεί. Εμπειρικά αρχαιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι το ηλικιακό διάστημα και η αναιμία δεν έχουν απόλυτα αιτιακή σχέση. Στη βιβλιογραφία εντοπίζονται ενήλικες με πορώδη υπερόστωση, σε ενεργό και μη μορφή, και συχνά με ισχυρές ερμηνευτικές βιολογικές προσεγγίσεις (Cybulski, 1977; Sullivan, 2005). Επί πλέον η παρουσία ενεργών λύσεων σε ενήλικες προσβληθέντες από συστηματική λοίμωξη επιβεβαιώνει το επιχείρημα, αφού πλέον έχει τεκμηριωθεί και η αναιμία ως αντίδραση λοίμωξης και φλεγμονής. Το γεγονός ότι οι ακτινολογικές μελέτες δείχνουν τη συχνότητα των λύσεων υψηλή σε νεαρά άτομα αυτό δεν αποκλείει αναγκαστικά ανάλογη προσβολή ενηλίκων. Η έκφραση των λύσεων στους ενήλικες θεωρείται ως υπόλειμμα αυτών της παιδικής ηλικίας ακόμη και μετά από επουλωτικές διαδικασίες.

Η παρουσία των ενεργών ή μερικώς επουλωμένων ή επουλωμένων λύσεων σε ενήλικες αρχαιολογικών πληθυσμών επιδέχεται δύο υποθέσεις εργασίας: ή ότι η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* είναι πιθανό να αναπτυχθούν σε οποιαδήποτε ηλικία αλλά με διαφορετική εξέλιξη στα νεαρά και ενήλικα άτομα ή ότι οι λύσεις που εμφανίζονται στην παιδική ηλικία σπάνια επουλώνονται εντελώς είτε γιατί συνεχίζουν να χρησιμοποιούνται ενεργά σε αναιμικές εκρήξεις σε ενήλικες είτε γιατί η επέκταση των μαλακών ιστών αποτυγχάνει να υποχωρήσει στην πρωταρχική τους θέση. Είναι αυτονόητο ότι η ανάλυση όλου του αρχαιολογικού πληθυσμού είναι αναγκαία καθώς η βιολογική βλάβη ή η αυξημένη ανοσοποιητική δύναμη που έπονται επεισοδίων στρες σε παιδική ηλικία φυσικά επιδρούν δυναμικά στην υγεία των ενηλίκων, ενώ οι ενεργές ή οι μικτού βαθμού λύσεις πιθανά παρέχουν ενδείξεις για επαναχρησιμοποίηση των παιδικών λύσεων σε ενήλικες.

Σχετικά με το προαναφερθέν επιχείρημα, οι μελέτες στη διαδικασία της ανάπτυξης προσβληθέντος οστού, πεδίο έντονης έρευνας, που συνδυάζουν τη μεταφορά γονιδίων και την ιστολογική μηχανική έχουν εντατικοποιηθεί. Αναλύσεις με σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, ιστολογικές μελέτες και ανοσο-ιστολογικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι ο βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγων (basic fibroblast growth factor-bFGF) είναι ένας από τους εξέχοντες οστεογενετικούς αναπτυξιακούς παράγοντες που έχει τη δυνατότητα να επιταχύνει την ανάπτυξη και επούλωση του οστού προωθώντας τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών εμβρυονικών κυττάρων

(mesenchymal stem cells-MSCs) και την αναγέννηση των τριχοειδών αγγειώσεων (Street et al., 2002).

6.1.7.1. Πορώδης υπερόστωση και υπερπλασία μυελού

Στην υγιή κατάσταση ομοιοστασίας η παραγωγή των ερυθροκυττάρων του μυελού των οστών ισούται με τον βαθμό με τον οποίο αυτά τα κύτταρα καταστρέφονται. Όπως αναφέρθηκε, οι τρεις πρωταρχικές αιτίες αναιμικού φαινομένου είναι η απώλεια αίματος, η ελαττωματική ερυθροποίηση και η αυξημένη αιμόλυση. Το σώμα οργανώνει και υποστηρίζει μία ιεραρχική απάντηση στην αναιμία καταφεύγοντας στην επέκταση του κρανιακού μυελού και στην επούλωση μόνον όταν λιγότερο δαπανηρά μέτρα αποτύχουν να διατηρήσουν την ομοιοστασία. Όταν η αναιμία προκαλεί πτώση της αιμογλοβίνης το σώμα πτωχεύει σε οξυγόνο. Η υποοξική κατάσταση προκαλεί την αποδέσμευση της ερυθροποιητίνης, ορμόνης παραγόμενης από τους νεφρούς, η οποία επιταχύνει την παραγωγή και ωρίμανση των ερυθροκυττάρων. Εάν αυτή η ορμονική αντίδραση αποδειχθεί ανεπαρκής, τα σκελετικά κέντρα του αιμοποιητικού μυελού διεγείρονται και αυξάνουν την παραγωγή των ερυθροκυττάρων πρόδρομων κυττάρων.

Ειδικά στον κρανιακό θόλο, αυτό εμφανίζεται ως επέκταση της διπλής εις βάρος της έξω τράπεζας και συνεπαγόμενο ψηκτροειδές φαινόμενο (hair on end). Οι πορωτικές λύσεις παράγονται από την επέκταση του μυελού στη διπλή του κρανίου, φαινόμενο που αποτελεί μέρος συστημικής αντίδρασης σε ανεπάρκεια των ερυθροκυττάρων και της αιμογλοβίνης (Ortner, 2003; Schultz, 2001, 2003). Από τις διάφορες κατηγορίες της αναιμίας, ορισμένες εκφράζονται με υπερτροφία διπλής υπεύθυνης για το φαινόμενο της πορώδους υπερόστωσης. Η υπερτροφία του μυελού είναι αποτέλεσμα ανύψωσης ώριμων ερυθροκυττάρων. Μόνο αυτές οι αναιμίες που έχουν τη δυνατότητα να διαγείρουν και να υποστηρίξουν υψηλά επίπεδα ερυθροποίησης είναι εφικτό να συσχετισθούν με την υπερπλασία της διπλής ως στοιχείου της πορώδους υπερόστωσης.

Η υπερπλασία μυελού στην κρανιακή διπλή είναι το αποτέλεσμα διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, μεταξύ των οποίων οι γενετικές και επίκτητες αναιμίες καθώς και κάποιες σπάνιες δυσλειτουργίες που καταλήγουν σε υποξία (χαμηλή υγραποίηση οξυγόνου σε αρτηριακή αιμογλοβίνη (Stuart-Macadam, 1985, 1987a, 1989; Walker, 1986). Κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το ψηκτροειδές φαινόμενο (hair-on-end) αποτελεί κλινικό σύμπτωμα της χρόνιας σιδηροπενικής αναιμίας, ενώ οι αλλοιώσεις στα επιμήκη και κρανιακά οστά στην χρόνια σιδηροπενία οφείλονται σε ερυθροειδή υπερπλασία (Aksoy et al., 1996; Dahnert, 1993; Burgener and Korman, 1991; Moseley, 1974).

Στα επιχειρήματα αυτά εμπλέκονται πολλά ερωτήματα. Το φαινόμενο hair-on-end δεν είναι δυνατόν να αποδοθεί στην σιδηροπενία. Εάν υπάρχει ανεπαρκής σίδηρος για την παραγωγή των κυττάρων του αίματος, ο μυελός θα είναι λογικά υποπαραγωγικός. Το ψηκτροειδές (hair-on-end) φαινόμενο δείχνει υπερπαραγωγή μυελού. Η σιδηροπενία είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας (π.χ. αιμολυτική αναιμία, παρασιτική λοίμωξη) που προκαλεί το hair-on-end φαινόμενο, δεν είναι η αιτία. Προσπάθειες να συσχετίσουν την πορώδη υπερόστωση με την σοβαρότητα της σιδηροπενίας έρχονται σε αντίθεση με το κλινικό προφίλ. Δεν ανιχνεύθηκε καμμία σχέση μεταξύ του βαθμού αναιμίας ή σιδηροπενίας και της ανάπτυξης του hair-on-end. Υπάρχουν μελέτες όπου τα μόνα ευρήματα στην επικράτηση των κρανιακών αλλοιώσεων στη σιδηροπενία καταδεικνύουν συχνότητα μόνον 0,68%, ενώ δεν αποκλείσθηκε η αιμολυτική αναιμία ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις (Bruce and Rothschild, 2002; Fairbanks and Beutler, 1972; Hollar, 2001; Lanzkowsky, 1968; Walor et al., 2005).

Παρόλο που όλοι εκτίθενται σε σιδηροπενική αναιμία, δεν εμφανίζουν τον κίνδυνο όλα τα τμήματα του πληθυσμού. Όμως εάν η πορώδης υπερόστωση εκφράζεται σε οστά νεαρής ηλικίας, είναι συχνά ενδεικτική παιδικής αναιμίας αλλά οι οστεολογικές ενδείξεις δεν αποδεικνύουν εάν η αναιμία θεραπεύθηκε στη νεαρή ηλικία ή συνεχίσθηκε στην ενήλικη. Με τη ίδια λογική, περιπτώσεις όπου τα παιδιά απεβίωσαν πριν από την έκφραση της νόσου στα οστά ή δεν εμφάνισαν ποτέ την νόσο δεν διαχωρίζονται.

Η σχέση μεταξύ σιδηροπενίας και πορώδους υπερόστωσης τελεολογικά είναι αβάσιμη. Η διάγνωση της σιδηροπενίας εισηγείται ότι δεν υπάρχουν απαραίτητα αποθέματα σιδήρου για ερυθροποίηση, το αντίθετο της πορώδους υπερόστωσης. Ανεπαρκής ποσότητα σιδήρου συνεπάγεται απουσία υπερπλασίας μυελού. Εν τούτοις, ενώ η σιδηροπενία δεν παράγει πορώδη υπερόστωση, οι συνθήκες που ευθύνονται για την πορώδη υπερόστωση πιθανά περιλαμβάνουν σιδηροπενία (Hershkovitz, 1997).

Οποιαδήποτε διαδικασία που επιταχύνει την δραστηριότητα του μυελού αυξάνει και την κατανάλωση βασικών τροφικών στοιχείων. Τα αποθέματα σιδήρου είναι τα πλέον ταχέως καταναλωθέντα και αποβαλλόμενα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της σιδηροπενίας. Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί σε ποιο βαθμό η σχέση της έλλειψης σιδήρου προκαλεί σιδηροπενική αναιμία και σε ποιο βαθμό συνυπάρχει με άλλους διατροφικούς παράγοντες. Λειτουργική ή πραγματική σιδηροπενία είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων. Η κατανόηση της μοριακής λειτουργίας της βιοχημείας του σιδήρου, και κατά τη διάρκεια και άνευ της λοίμωξης, καθώς και της λειτουργίας του στους μικροοργανισμούς, διαφωτίζει τη διαφορική διάγνωση.

Στα δείγματα η σπανιότητα των μακροσκοπικών περιγραφών των ειδικών μορφολογικών χαρακτηριστικών των διαφόρων αναιμιών σε ολόκληρο το σκελετό και σε συνδυασμό με τεκμηριωμένο ιστορικό έρχεται σε αντίθεση με ικανό αριθμό κλινικών ακτινολογικών δεδομένων αλλά που κυρίως αναφέρονται σε σοβαρές περιπτώσεις (Schultz, 2001; Stuart-Macadam, 1987a; Stuart-Macadam and Kent, 1992). Στη σύγχρονη ιατρική έρευνα οι περισσότερες αναλύσεις σε αναιμικούς ασθενείς εφαρμόζουν ακτινογραφία σε κρανιακά οστά ειδικότερα σε κρανιακό θόλο και όχι στο οφρυνικό πέταλο, με αποτέλεσμα την υποτίμηση του αριθμού των προσβληθέντων ατόμων.

Σχετικά με την αναιμία, προφανώς μεγαλύτερος αριθμός αναιμικών ατόμων υπήρχε στους πληθυσμούς. Είναι μάλλον απίθανο ότι θα εντοπισθούν ευρήματα από αρχαίους πληθυσμούς ενηλίκων που εκδήλωναν θαλασσαιμία ή μεσογειακή αναιμία στην παιδική ηλικία, αν και αναμένεται ότι κάποια άτομα ήταν ετερόζυγα για το αλληλόμορφο της θαλασσαιμίας. Διαφαίνεται ότι η αναιμία είχε τη μορφή χρόνιας νόσου με ήπια μορφή αν και έχουν ερευνηθεί και άλλες περιπτώσεις.

Επιπλέον το ψηκτροειδές φαινόμενο έχει εμφανισθεί επίσης σε μεμονωμένα περιστατικά με τετραλογία Fallot και πνευμονική ατρησία σε παιδιά καθώς και σε ασθενείς με συγγενή κυανωτική καρδιοπάθεια σε ένα στάδιο χρόνιας υποοξικής κατάστασης.

Όπως προαναφέρθηκε, η δηλητηρίαση από μόλυβδο προκαλεί τοξικότητα που εμποδίζει την παραγωγή της αίμης και την απορροφησιμότητα του σιδήρου. Εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά με ερυθροειδή υπερπλασία. Η κατασκευή κεραμικών, αποδεδειγμένη σε αρχαιολογικές θέσεις, εμπεριέχει πηγές μολύβδου και μίξεων ουσιών στίλβωσης, ενώ το πόσιμο νερό αποτελεί πηγή δηλητηρίασης από μόλυβδο (Hegazy et al., 2010).

Λόγω της έντονης συζήτησης για έξαρση αναιμικών φαινομένων σε περιόδους της προϊστορίας, το δείγμα από την Περαχώρα εκφράζει σαφή ιστολογική εικόνα αναιμίας σε επουλωτική διαδικασία. Ως διαφορική διάγνωση, εκτός από δρεπανοκυτταρική αναιμία ή θαλασσαιμία, πιθανά πρόκειται για μεγαλοβλαστική αναιμία, σιδηροβλαστικές αναιμίες με επάρκεια σιδήρου, δηλητηρίαση από μόλυβδο, ή καρδιακά νοσήματα, αφού όλα εμφανίζουν υπερπλασία διπλός. Η διαφορική διάγνωση υποστηρίζεται και από το εύρημα ότι δεν ανιχνεύθηκαν συστηματικές λύσεις στο μετακρανιακό σκελετό, όπως αναμένεται στις γενετικές αναιμίες. Ως αντεπείχρημα, εγείρεται το γεγονός ότι πρόκειται για οστεοφυλάκιο, όπου πιθανά ελλείπουν τα ανάλογα ανατομικά μέρη στα οποία θα εντοπιζόνταν λύσεις συστηματικών γενετικών αναιμικών επεισοδίων. Εάν υιοθετηθεί το επιχείρημα ότι η σιδηροπενία και η υπερπλασία της διπλός δεν είναι συμβατές, δεν

πρόκειται για σιδηροπενική αναιμία. Τα άλλα δύο δείγματα από την ίδια θέση με στοιχεία αναιμίας, αλλά ιδιοπαθούς και όχι με τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά, δείχνουν πιθανά έναρξη ήπιου αναιμικού φαινομένου. Είναι άξιο αναφοράς ότι η ανίχνευση μεταλλαγής υπαίτιας για άγνωστη κλινική εικόνα αναιμίας έχει τεκμηριωθεί σε πρόσφατη μοριακή έρευνα. Στην μελέτη παρουσιάζεται ο πρωτότυπος δυσερυθροποιητικός φαινότυπος που προκύπτει από το συνδυασμό δύο αναιμιών σε έναν ασθενή ο οποίος παρουσιάζει κλινική εικόνα ενδιάμεσης α-Μεσογειακής αναιμίας. Η ερυθροποίηση στο μυελό των οστών εμφανίζει δυσπλαστικές αλλαγές εν μέρει διαφορετικές από αυτές που παρατηρούνται στη συγγενή δυσερυθροποιητική αναιμία τύπου-I και στην αιμοσφαιρινοπάθεια-H. Η προσέγγιση με ανοσοηλεκτρονική μικροσκοπία αποκάλυψε αταυτοποίητη πρωτεΐνη που επιβεβαιώθηκε με χρωματογραφία. Οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες και ο λόγος βιοσύνθεσης των σφαιρινικών αλυσίδων ήταν αναντίστοιχοι των φορέων αιμοσφαιρινοπάθειας-H. Αυτό παρατηρείται για πρώτη φορά σε συνδυασμό με μία φυσική μεταλλαγή (Antonellou et al., 2002), εύρημα που καταδεικνύει τη δυσκολία ακριβούς διάγνωσης αναιμικών επεισοδίων.

Οι δύο περιπτώσεις δειγμάτων που εμφανίζουν αλλοίωση της αρχιτεκτονικής της διπλής (δυστροφία, σκλήρυνση, πάχυνση με στοιχεία επούλωσης) εισηγούνται ως πρώτη πιθανή διάγνωση δευτεροπαθή αναιμία από λευχαιμία. Όμως η απουσία λύσεων στην έξω τράπεζα εγείρει προβλήματα και υποψιάζει για τοπική φλεγμονή η οποία όμως δυνητικά συνυπάρχει με εξελισσόμενο αναιμικό επεισόδιο ως αναιμία φλεγμονής.

6.1.7.2. Πορώδης υπερόστωση και γενετικές αναιμίες

Ο Angel (1964, 1966, 1967, 1972, 1984) τόνισε την παρουσία της πορώδους υπερόστωσης σε σκελετικά κατάλοιπα στην περιοχή της Ανατολίας όπου η θαλασσαιμία και μεσογειακή αναιμία είναι ενδημικές εισηγούμενος ότι αποτελούν κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες. Όμοια συμπεράσματα υιοθέτησε και για την περιοχή της Λέρνας με την υψηλή συχνότητα της πορώδους υπερόστωσης ως το εξελικτικό πλεονέκτημα στη επιλεκτική πίεση διατήρησης των αλληλόμορφων της θαλασσαιμίας έναντι της ελονοσίας.

Σε ανάλογο περιθωριακό περιβάλλον, στην ελώδη λίμνη στην Περαιχώρα Κορινθίας, όπου θα αναμένονταν ανάλογα αποτελέσματα, δεν ανιχνεύθηκε σημαντικότητα επικράτησης αναιμίας με πορώδη υπερόστωση και υπερτροφία διπλής (εκτός από τα 3 προαναφερθέντα δείγματα με σαφώς επούλωτική διαδικασία ήπιας αναιμίας) ή/και περαιτέρω οστεολύσεις στην προσωπική περιοχή και επιμήκη οστά. Το δίπτυχο ελονοσία-αναιμία ως εξελικτικός πολυμορφισμός πιθανά δεν λειτουργεί σε όλα τα άτομα. Η ελονοσία εμφανίζεται συχνά χωρίς την πορώδη υπερόστωση και, λόγω της πολλαπλής

παθοφυσιολογίας αυτής της λύσης, συμπαράγοντες σε ευρέος φάσματος συγκριτικές μελέτες περιοχών με ποικίλα περιβάλλοντα και διαφορετικές συμπεριφορές και ασθένειες σε χρόνο και τόπο πρέπει να ερευνηθούν (Hapiot, 2003; Schultz, 2003). Σε μελέτες απλότυπων, μηχανισμοί φυσικής επιλογής και γονίδια εμπλεκόμενα σε ανοσία δείχνουν διαφορετικές γενετικές προσαρμογές στην ελονοσία-αναιμία σε διαφορετικούς πληθυσμούς και σε συσχέτιση με οικολογικές και περιβαλλοντικές συνθήκες (Hume et al., 2003; Kwiatkowski, 2005).

Τα άμεσα αποτελέσματα των κλιματικών αλλαγών και του γεωμορφολογικού ανάγλυφου στην ελονοσία είναι δεδομένα (Bunyavanich et al., 2003). Οι περιβαλλοντικές μεταβολές που αλλάσσουν τις περιοχές των κουνουπιών σε παράλιους υγρότοπους έχουν σημαντική επίδραση στη εξέλιξη της ελονοσίας σε πολλές περιοχές της Ευρώπης κατά το Ολόκαινο (Sallares, 2006). Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το παράσιτο της ελονοσίας *Plasmodium falciparum* εμφανίσθηκε στην νότια Ευρώπη από την βόρεια Αφρική και Εγγύς Ανατολή και εγκαταστάθηκε στη νότια Ευρώπη λόγω σημαντικών εδαφικών αλλαγών που συμπίπτουν με την εξάπλωση της νόσου.

Η κατανομή διαφορετικών εντάσεων της ελονοσίας σχετίζεται και με την συχνότητα της ενδογαμίας. Κάτω από την πίεση της επιλογής από την ελονοσία, η συγγένεια αναβαθμίζει την ταχύτητα στην επιλογή των ομόζυγων θαλασσαιμίας α/α και παρέχει πλεονέκτημα σχετικά με πληθυσμιακή αύξηση συγκριτικά μη συγγενών πληθυσμών. Αντίθετα, προκαλεί θνησιμότητα στους απογόνους λόγω της αύξησης της ομοζυγίας των υπολειπόμενων θανατηφόρων γονιδίων. Οι γάμοι συγγενών εξ αίματος έχουν κοινωνικό προφίλ και είναι συχνά γενετικά επιβλαβείς. Κατά αυτόν τον τρόπο, η επιβίωση από την ελονοσία επιτυγχάνεται μέσα από την καλλίτερη διατήρηση των προστατευτικών γονιδίων στην οικογένεια (Denic and Agarwal, 2007; Denic and Nichols, 2007; Denic et al., 2007, 2008).

Όπως αναφέρθηκε, η έλλειψη συστημικής κατανομής και χαρακτηριστικών λύσεων στον μετακρανιακό σκελετό δεν υποστηρίζει την υψηλή συχνότητα γενετικών αναιμιών στο δείγμα, εύρημα που ενισχύεται και από άλλες μελέτες προϊστορικού υλικού στον Ελλαδικό χώρο.

6.1.7.3. Πορώδης υπερόστωση και αναιμία χρόνιας νόσου

Όπως έχει υπερτονισθεί, διεργασίες που αφορούν λοιμώξεις συχνά εμπλέκονται στην έκφραση της σιδηροπενικής αναιμίας, όπου γαστρεντερικές λοιμώξεις αυξάνουν την ευαισθησία σε αναιμία με το ίδιο τρόπο που τα μακροπαράσιτα προκαλούν προβλήματα ή

επειδή τα βακτήρια χρειάζονται σίδηρο να επιβιώσουν και αναπαραχθούν, ώστε η αναιμία και λοίμωξη συνδέονται μέσω της αναιμίας χρονίας νόσου.

Ένα πρόβλημα προς επίλυση είναι ότι η αναιμία ως προσαρμοστικός μηχανισμός-απάντηση στη χρόνια νόσο δεν παράγει πάντοτε ικανοποιητική αιτιολογία για την επικράτηση της πορώδους υπερόστωσης. Η αναιμία ως απάντηση στη χρόνια λοίμωξη χαρακτηρίζεται από φθίνουσα ερυθροποίηση. Η πορώδης υπερόστωση δεν είναι αποτέλεσμα προσαρμοστικής αναιμίας καθότι δεν αποτελεί άμεσο στοιχείο έκφρασης αναιμίας *per se* αλλά ένα δείκτη της προσπάθειας του οργανισμού να ξεπεράσει την αναιμία μέσω της υπερπλασίας του μυελού. Σηματοδοτεί το φαινόμενο ότι ο οργανισμός προσπαθεί να διορθώσει το πρόβλημα δια της ερυθροποίησης. Αυτό το σχήμα υιοθετείται ως υπόθεση στα δείγματα της συγκεκριμένης μελέτης όπου δεν αναπτύσσεται υπερπλασία της διπλής αλλά ανιχνεύεται πορότητα σε κρανιακές και οφρυικές περιοχές. Τα περισσότερα δείγματα δείχνουν συχνότητα ενδοκρανιακών λύσεων φλεγμονώδους αιτιολογίας, μηνιγγίτιδας και φυματιώδους μηνιγγίτιδας άνευ των «κλασικών» κλινικών χαρακτηριστικών της αναιμίας.

Εάν πρέπει να ανιχνευθεί αναιμία, ο σημαντικός αριθμός ενδοκρανιακών λύσεων σε όλες τις χρονικές περιόδους υποστηρίζει την υπόθεση ότι, πρόκειται για ήπια χρόνια αναιμία ή/και πιθανά σιδηροπενία που λειτουργεί ως μηχανισμός υπέρ της μόλυνσης, όπως τεκμηριώνεται στη μελέτη. Αυτό παραπέμπει κυρίως στην επάρκεια σιδήρου και αμφισβητεί το γενικευμένο σχήμα σιδηροπενικών φαινομένων λόγω ανεπαρκούς διατροφής. Στην πραγματικότητα, πιθανά συγκεκριμένα παθογόνα στοιχεία ευδοκιμούν από υψηλά ποσοστά σιδήρου, κυρίως σε περιπτώσεις μεγάλων αποθεμάτων, ενώ άλλο παθογόνοι παράγοντες αγωνίζονται σε αναιμικά άτομα στις μελετηθείσες ομάδες.

Με αυτά τα δεδομένα, η πορώδης υπερόστωση με απουσία υπερτροφίας διπλής δεν αναγνωρίζεται ως διατροφική ασθένεια αλλά ως ένδειξη ότι ο πληθυσμός προσπαθεί να προσαρμοστεί στο παθογόνο φορτίο του περιβάλλοντος.

Πιθανά σε ορισμένες περιοχές, οι επιδημικές μολύνσεις ασκούν επιλεκτική πίεση κάτω από την οποία ο φαινότυπος της σιδηροπενίας επιβίωσε καλλίτερα. Πολλαπλοί εξελικτικοί μηχανισμοί συνεισέφεραν στο ότι η σιδηροπενία εξελίχθηκε σε επιτυχή φαινότυπο με μακρά εξελικτική επιμονή (Denic and Agarwal, 2007).

Όπως περιγράφηκε στα αποτελέσματα, διαγνώσθηκαν ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά φυματιώδους μηνιγγίτιδας άνευ αναιμικών κλινικών στοιχείων σε κάποια δείγματα. Σχετικά με αυτό, για τη συνύπαρξη της παιδικής αναιμίας και φυματίωσης, υπάρχουν διστάμενες απόψεις στη βιβλιογραφία (Blom et al., 2005; HersHKovitz, 1991,

1997, 2002). Μελέτες σε πληθυσμό των Άνδεων κατέδειξε ότι η παιδική θνησιμότητα αυξάνει όταν η αναιμία συνυπάρχει με φυματίωση και η διασπορά σε κάποιους πληθυσμούς σχετίζεται με παθογόνους παράγοντες με τη φυματίωση ως αιτία αναιμικών επεισοδίων. Δεν παρατηρήθηκε χρονική διαφοροποίηση στην επικράτηση της νόσου, ούτε διατροφικοί παράγοντες αλλά μολύνσεις και περιβαλλοντικά στοιχεία θεωρούνται σημαντικά στην αιτιολογία των *cribra orbitalia* (Blom et al., 2005).

Αυτό επιβεβαιώνει άλλη έρευνα που εισηγείται ότι οι περισσότερες περιπτώσεις ενεργούς φυματίωσης εμφανίζουν αναιμία που πιθανά οφείλεται σε φλεγμονή και όχι σε σιδηροπενία (Sahiratmadja et al., 2007). Αντίθετα, σύμφωνα με άλλους ερευνητές, η σχέση αιμολυτικής αναιμίας και φυματίωσης δεν είναι βάσιμη (Hershkovitz, 2002).

Μελέτες υποστηρίζουν ότι τα δεδομένα σχετικά με τη σχέση αναιμίας και χρόνιας νόσου δεν είναι αρκετά για να αποκλείουν τη διατροφή από την αιτιολογία της πορώδους υπερόστωσης, κατά κύριο λόγο αφού οι σύγχρονες κλινικές μελέτες προέρχονται από βιομηχανικοποιημένες κοινωνίες. Στην παρούσα εργασία δεν απορρίπτεται το επιχείρημα ότι υπήρχαν άτομα με διατροφικά προβλήματα αλλά όχι σε ένα γενικευμένο επίπεδο κοινωνίας. Η νεοαγγείωση και υπεραγγείωση που έχει παρατηρηθεί σε αρκετά δείγματα με φλεγμονώδη υπολείμματα πιθανά οφείλεται και σε έλλειψη νιασίνης. Όπως αναφέρθηκε, η έλλειψη νιασίνης, με χρόνια διάρροια ως τυπική έκφραση της ασθένειας, μικροσκοπικά εμφανίζεται ως νεοαγγείωση, υπεραγγείωση και χρόνια φλεγμονή.

Περαιτέρω έρευνα δείχνει ότι ασθενείς με ιδιοπαθή ουδετεροπενία (neutropenia) εμφανίζουν αναιμία αδιάγνωστης παθογένεσης (43.5%). Επίσης εντοπίζεται αναιμία χρόνιας νόσου, με τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-alpha) που προαναφέρθηκαν να εμπλέκονται στην παθογένεση της αδιάγνωστης και χρόνιας νόσου αναιμίας (Papadaki et al., 2001).

Σύγχρονες κλινικές μελέτες στο προφίλ και την αιτιολογία των αναιμικών φαινομένων σε νομαδικές κοινωνίες των Kalahari, που εξελίχθηκαν σε γεωργικές και με δομές μόνιμης εγκατάστασης και πυκνότητας σε οικιστικές περιοχές, έχουν εγκαθιδρύσει και εξελίξει επαναλαμβανόμενους κύκλους λομωδών νοσημάτων και αναιμία ως χρόνια νόσο λόγω υποφερεμίας και όχι εξαιτίας τροφικής συμπεριφοράς, αλλά με επάρκεια τροφής (Kent and Dunn, 1996).

Το βασικό βήμα για αξιόπιστη αναλυτική μεθοδολογία είναι ο διαχωρισμός με νέα κλινικά τεστ της διατροφικής σιδηροπενίας από την αναιμία ως χρόνιο νόσημα. Εν τούτοις, δεν αποκλείεται το γεγονός ότι σε ορισμένες κοινωνίες και οι δύο κατηγορίες αναιμίας συνυπάρχουν.

6.1.7.4. Πορώδης υπερόστωση και μεγαλοβλαστική αναιμία

Όπως περιγράφηκε, η σιδηροπενία κατά ένα μέρος είναι αποτέλεσμα φθίσης στην παραγωγή ερυθροκυττάρων ώστε δεν δικαιολογεί την υπερτροφία της διπλός. Αντίθετα, η αιμόλυση και η μεγαλοβλαστική αναιμία είναι πιθανό να προκαλέσουν σημαντική υπερανάπτυξη της διπλός που προκαλεί την πορώδη υπερόστωση (Stodder, 2006; Wapler et al., 2009). Οι αιμολυτικές αναιμίες προκαλούνται από πρόωρη καταστροφή των ερυθροκυττάρων. Όταν η καταστροφή υπερβαίνει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων, ενεργοποιείται εξισορροπούσα διαδικασία επέκτασης μυελού. Έχουν αναγνωρισθεί 200 τύποι αιμολυτικής αναιμίας. Αυτές οι διεργασίες είναι εγγενούς αιτίας (μοριακά σφάλματα στα ερυθροκύτταρα) ή/και εξωγενούς (τοξίνες, καρδιακά προβλήματα, κάποιες καρκινικές μορφές). Στη μεγαλοβλαστική αναιμία ελαττωματικό DNA σχετίζεται με τη νόσο που χαρακτηρίζεται από μεγενθυμένα αιμοποιητικά κύτταρα με μεγάλους πυρήνες. Τα προσβληθέντα μυελικά κύτταρα δεν διαιρούνται φυσιολογικά με αποτέλεσμα την ανεπαρκή ερυθροποίηση. Ένας κύκλος ανάδρασης ακολουθεί που διαιωνίζει τη μυελική επέκταση καθώς το σώμα αδιάκοπα προσπαθεί να εξισορροπήσει την πρόωμη καταστροφή των ελαττωματικών ερυθροκυττάρων (Wapler et al., 2009).

Επιπλέον, συχνά σε συνδυασμό με διαρκείας διατροφική ανεπάρκεια, η μεγαλοβλαστική αναιμία προκαλείται και από γαστρεντερικές λοιμώξεις λόγω παρασίτων (Vercelotti et al., 2010; Vuylsteke et al., 2004), όπως *Enterobius vermicularis* σε συμπτωματικούς ασθενείς όπου τα επίπεδα της B12 είναι σε ύφεση σε σχέση με τους ασυμπτωματικούς (Brasitus, 1983). Παρασιτισμός με *Ascari lumbricoides* (τεράστιο εντερικό νηματόζωο) εμπλέκεται και στην απορρόφηση της βιταμίνης B12. Άλλα εντερικά παράσιτα *Diphyllobothrium latum*, *Taenia sp.* προκαλούν μεγαλοβλαστική αναιμία με την αποβολή της βιταμίνης. Ο συνδυασμός χρόνιας διάρροιας, μη απορροφησιμότητας και διατροφικής ανεπάρκειας της βιταμίνης B12 πιθανά να προκαλέσει μεγαλοβλαστική αναιμία. Η διάρροια συνεισφέρει στην αποβολή του συμπλέγματος βιταμινών B, C, E, σελήνιου και σιδήρου. Περαιτέρω αποδείχθηκε 20-60% φθίση σε θερμιδική ποσότητα κατά τη διάρκεια οξέος συνδρόμου διάρροιας. Γαστρεντερικές διαταραχές και το σύνδρομο της απαγαλακτίζουσας διάρροιας σε ακατάλληλα περιβάλλοντα προκαλούν μεγαλοβλαστική αναιμία. Οξέα επεισόδια γαστρεντερίτιδας πιθανά προκαλούν καταστροφή της εντερικής μεμβράνης με αποτέλεσμα να προσβληθεί σημαντικά η απορροφησιμότητα της βιταμίνης B12 (Wapler et al., 2009).

Όπως περιγράφηκε, ένας αριθμός ερευνητών υποστηρίζει ότι οι αρχαίες κοινωνίες που έχουν ως κύρια οικονομική πρακτική τη γεωργία και την αλιεία έχουν πιθανότητα να

αναπτύξουν σιδηροπενική αναιμία λόγω της πτωχής πρωτεΐνης και της μεγάλης ποσότητας σε φώσφορο των θαλασσιών τροφών που μειώνει την απορροφησιμότητα του σιδήρου. Η έλλειψη δεδομένων από παλαιοδιατροφικές μελέτες για κατανάλωση θαλάσσιας τροφής σε προϊστορικές θέσεις του Ελλαδικού χώρου εγείρει σοβαρό προβληματισμό ως προς το προαναφερθέν επιχείρημα.

Απαιτείται να εξετασθεί εάν η αναιμία σε μία ομάδα εκφράζεται λόγω διατροφικών συμπεριφορών σε μεγάλη διάρκεια και να ανιχνευθεί μία συστηματική σχέση μεταξύ της συχνότητας της νόσου και της συγκεκριμένης διατροφικής κατηγορίας. Μελέτες που έχουν γίνει μέσα σε αυτό το πλαίσιο δεν επιβεβαιώνουν την υπόθεση. Αντίθετα δείχνουν ανάλογη επικράτηση της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* και σε πληθυσμούς με διαφορετικό τρόπο οικονομικών στρατηγικών με άλλους παράγοντες να εμπλέκονται.

Σχετικά με το δημοφιλές επιχείρημα της διατροφικής ανεπάρκειας στην προϊστορία που προκαλεί αναιμικά φαινόμενα και τις λοιμώξεις, με ή άνευ χρόνιας αναιμίας, πρέπει να αναφερθεί ότι η συμπληρωματικότητα με πολλαπλά θρεπτικά συστατικά πιθανά ενέχει εξίσου κατά περίπτωση αρνητικά αποτελέσματα. Ως αιτία θεωρείται η αποτυχία να ληφθούν υπόψη οι αλληλοσυγκρουόμενοι αιτιολογικοί παράγοντες που προκαλούν διάρροια και τα ιδιοπαθή αποτελέσματα που πιθανά κάθε μικροδιατροφικό συστατικό έχει στην ανοσοποιητική απάντηση σε καθένα από αυτούς τους παράγοντες. Έρευνες σε παιδιά δείχνουν ότι και η αφθονία τροφής με πολλές βιταμίνες πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα παθογόνα που επικρατούν σε μία κοινωνία. Το επιχείρημα αυτό έχει υποστηριχθεί και σε μελέτη νεολιθικών θέσεων στη Γερμανία όπου η ιστολογική ανάλυση έδωσε αποτελέσματα με πιθανή διάγνωση υπερβιταμίνωσης βιταμίνης A (Carli-Thiele, 1997).

Αυτό εναρμονίζεται με το επιχείρημα ότι, σε κάποιες περιοχές, σε αντίθεση με τα επικρατούντα σχήματα, η εντατικοποίηση της γεωργίας είχε ως αποτέλεσμα τη βελτιωμένη υγεία. Αυτά τα σχήματα παρέχουν ένα ισχυρό πλαίσιο μεθοδολογίας με ερωτήματα όπως: γιατί κάποιοι υποπληθυσμοί ήταν πλέον ευαίσθητοι, γιατί επεκράτησαν διαφορετικοί ρυθμοί σε διαφορετικά περιβάλλοντα και γιατί τα εφαρμοσμένα κριτήρια δεν αποδίδουν ισόνομα σε όλες τις ομάδες. Συνεκδοχικά, το επιχείρημα που υποστηρίζει υψηλότερο μέσο όρο θνησιμότητας στη Νεολιθική μάλλον σχετίζεται με αυξημένη γεννητικότητα σε πληθυσμούς που αυξήθηκαν και μεγάλο αριθμό νέων ατόμων, όπου η θνησιμότητα δεν παρουσίασε αλλαγές (Buikstra and Konigsberg, 1985; Buikstra et al., 1986; Buikstra and Lagia 2009).

Λαμβάνοντας υπόψη την ευρέος φάσματος ποικιλομορφία των οικολογικών συνθηκών κάτω από τις οποίες υιοθετήθηκε η γεωργία, είναι αυτονόητο να παρατηρούμε μία επίσης ευρεία ποικιλομορφία δημογραφικών απαντήσεων στην εντατικοποίηση της γεωργικής παραγωγής. Η μελέτη της δημογραφικής αλλαγής στην Εγγύς Ανατολή κατά την μετάβαση στη Νεολιθική απέδειξε ότι η μετάβαση από το κυνηγετικό-τροφοσυλλεκτικό στάδιο σε αυτό της γεωργικής παραγωγής δεν σχετίζεται με δημογραφική κρίση όπως υποστηρίζονταν (Gage and De Witte, 2009; Vered et al., 2004). Νέα δεδομένα από την περιοχή αυτή δείχνουν ότι η γεωργική παραγωγή δεν συνοδεύτηκε από αναμενόμενη αύξηση του ρίσκου περισσότερων επιδημικών/ενδημικών κύκλων. Τα καθαρά δεδομένα εισηγούνται ποικιλότητα στην κατάσταση υγείας των κοινωνιών με επικράτηση λοιμώξεων σε περιοχές και δεν τεκμηριώνεται το επιχείρημα ότι το διατροφικό στρες οφείλεται στη γεωργική παραγωγή (Hershkovitz, 2004; Hodges, 1987; Schultz et al., 2007; Temple, 2010; Vered et al., 2004).

Η ποικιλομορφία αυτή υποστηρίζεται και από νέες έρευνες όπου η γεωγραφία φαίνεται να αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα στη διαμόρφωση αυτών των προτύπων με μία σύνθετη δημογραφική ιστορία των πληθυσμιακών μετακινήσεων-ανακατατάξεων, έντονη γεωγραφική ετερογένεια και γενετικές παρρεκλίσεις που καθόρισαν την επικράτηση συγκεκριμένων αναιμικών επεισοδίων.

6.1.7.5. Πορώδης υπερόστωση και οστεολύσεις φλεγμονώδους αιτίας

Το φάσμα των λοιμώξεων διαμορφώνεται ανάλογα με το υψόμετρο σε σχέση με αλλαγές σε κοινωνίες φυτών, ζώων και φυσικά οικιστικών δραστηριοτήτων (Epstein, 2001). Επιπλέον ακραία καιρικά φαινόμενα δημιουργούν καταστάσεις ευνοϊκές σε σύνολα εντόμων, τρωκτικών και ασθενειών από το νερό. Οι λοιμώξεις εμφανίζονται δια μέσου διαφόρων μονοπατιών (άνθρωπο, νερό αέρας, τρωκτικά). Η εμφάνιση, επικράτηση και κατανομή σχετίζεται με μία στροφή σε εναλλασσόμενο περιβάλλον. Εξ αιτίας του υψηλού βαθμού αβεβαιότητας στο ρυθμό της κλιματικής αλλαγής και της σημαντικής επίδρασης σε λοιμώξεις, αναγκαίο φαίνεται ένα δίκτυο για περιβαλλοντικά και επιδημιολογικά δεδομένα με σκοπό στοιχεία από ακραία καιρικά φαινόμενα. (Semenza and Menne, 2009). Για την αύξηση των βακτηρίων προϋποτίθενται συνθήκες ποσότητας τροφής, υγρασίας, θερμοκρασίας, σε σχέση με διατήρηση τροφής και οικιστικές δραστηριότητες. Ασυμπτωματική παρασιτεμία προκαλεί δυσκατανομή σιδήρου λόγω επσιδίνης (hepcidin) και μεσολαβουσών κυτοκινών με παραιτέρω αναιμία (Quirijn et al., 2010).

Παραδείγματος χάριν, λιμνάζοντα νερά από έντονες περιστασιακά βροχοπτώσεις κοντά σε οικισμούς με επακόλουθο το μολυσμένο νερό ή σε ορεινά και ημιορεινά περιβάλλοντα απόρριψη των ζωικών εκκριμμάτων σε αντίθεση με πεδιάδες αποτελούν παράγοντες της αιτιοπαθογένειας (Μανώλης, 2003). Παλαιοπαθολογικές μελέτες κοπρόλιθων έχουν δείξει ότι το *Giardia lamblia* προσέβαλε κάποιους αρχαίους Pueblos (Wapler et al., 2009). Αυτό το σύνθηδες υδρογενές παθογόνο προκαλεί χρόνια διάρροια, μη απορροφησιμότητα θρεπτικών στοιχείων και ανεπάρκεια B12 κυρίως σε άτομα ήδη υποσιτισμένα. Άλλες μελέτες σε κοπρόλιθους έχουν ταυτίσει ταινία σε Anasazi και σπήλαια της νοτιοδυτικής Αμερικής (Wapler et al., 2009). Παρά το γεγονός ότι αυτά τα παράσιτα είναι καλοήθη, εν τούτοις δυνητικά προκαλούν ήπιας μορφής ηωζινοφιλία. Σε αντίθεση, οι ακανθοκέφαλοι σκώληκες φύλλων προκαλούν σοβαρότερης μορφής νόσους. Επίσης, το *Clostridium botulinum* είναι ένα θετικό σε Gram βακτήριο που συχνά εντοπίζεται σε μέλι και προκαλεί τοξίνωση (Fairgrieve and Molto, 2000).

Στον Ελλαδικό χώρο, στο Παλαμάρι στη Σκύρο, θέση της εποχής του Χαλκού, ο τελευταίος ορίζων δείχνει ένα παραθαλάσσιο περιβάλλον, με μεγάλη ποσότητα των μυκήτων *Sordaria* και *Sporomiella* που εντοπίστηκαν σε αναλύσεις κοπρόλιθων που δείχνουν παρουσία οικόσιτων ζώων (Pavlopoulos et al., 2010).

Τεκμηριωμένη σαφής ανάλυση λοιμωδών διαδικασιών στο χώρο αναγνωρίζει ότι οι αλληλεπιδράσεις ξενιστή-παθογόνου συμβαίνουν σε συγκεκριμένους χώρους και χρόνους και συχνά η φύση, η κατεύθυνση και το αποτέλεσμα αυτών των αλληλοεπιδράσεων εξαρτώνται από τις ειδικές συνθήκες του περιβάλλοντος και της ταυτότητας και του ξενιστή και του παθογόνου φορέα. Το χωρικό πλαίσιο και η γεωγραφική τοπογραφία συνεισφέρουν στην πιθανότητα της αρχικής εγκαθίδρυσης της νόσου, κατεύθυνσης, ταχύτητας εξάπλωσής της και στη γενετική οργάνωση της αντίστασης και ευαισθησίας. Συμπερασματικά, είναι αποδεδειγμένο ότι το όλο σύστημα δεν δείχνει μία διαδικασία ομοιογενούς διάχυσης σχετικά στάσιμης και ελεγχόμενης αλλά μία εξέλιξη με εμφανή φυσική μαρτυρία φασματικών επεισοδίων γεωγραφικής επέκτασης και φάσεων στάσης. Σπάνιες μορφές νόσων μη αναγνωρίσιμων στη σύγχρονη ιατρική έχουν πιθανά εμφανισθεί στην προϊστορία μέσα από τους εξελικτικούς μηχανισμούς της γενετικής παρέκκλισης, του φαινομένου του ιδρυτή, των επεισοδίων παύσης και του πλεονεκτήματος στην επιλεκτική διαδικασία.

Περαιτέρω ερωτήματα καθιστούν τη μελέτη σύνθετη και πολυδιάστατη. Είναι ακόμα αναπάντητο το ερώτημα εάν οι λύσεις είναι αποκλειστικό φαινόμενο παιδικής ηλικίας. Η σχετική σημαντικότητα της γενετικής, της διατροφής και του παρασιτισμού

στις οστικές λύσεις αποτελεί πεδίο εξέλιξης στη έρευνα. Η αναιμία είναι ιδιοποθής με εξειδικευμένη εικόνα ανά άτομο, ενώ μόνο ισχυρά διαγνωστικά αιματολογικά και μοριακά τεστ παράγουν μορφότυπο και αιτιολογία. Το στάδιο της σοβαρότητας και διάρκειας της αναιμίας που προσβάλλει τα οστά είναι άγνωστο με τις μεγαλοβλαστική, χρονία και σιδηροπενική αναιμία να μην αναπτύσσονται σε πολύ σοβαρή μορφή. Η ασθένεια του αιμοποιητικού συστήματος αφήνει χαρακτηριστικές λύσεις στο οστό αλλά οι «κλασικές» σπάνια εμφανίζονται στα νεαρά άτομα των προϊστορικών ομάδων.

Είναι άγνωστο σε ποιο σημείο η υποφερραιμική αντίδραση στη μόλυνση εξελίσσεται σε επιβλαβή και ποιο είναι το όριο. Δηλαδή, αποτελεί μαρτυρία ότι το άτομο αντέχει στη λοίμωξη ή είναι σήμα κατάρρευσης στην άμυνα. Πιθανά οι οστικές λύσεις εμφανίζονται όταν το όριο μεταξύ ενός προστατευτικού βακτηριακά στατικού επιπέδου υποφερραιμίας και επιβλαβούς χρόνιας σιδηροπενίας υπερβαίνεται.

Αντίθετα, εάν εντοπισθεί ετερογένεια στο υποθετικό ρίσκο θανάτου, θεωρητικά ανάλογο με το ρυθμό ανάπτυξης της νόσου, τότε ένα δεδομένο μοντέλο «συνάθροισης» θνησιμότητας είναι πιθανά αποτέλεσμα ενός απείρου αριθμού δυνατών συνδυασμών της θνησιμότητας των υπο-πληθυσμών, καθιστώντας δημογραφικά και επιδημιολογικά μέτρα άχρηστα για την κατανόηση ατομικών συμβάντων, το γνωστό οστεολογικό παράδοξο (Wood et al., 1992; Wright and Yoder, 2003). Αυτό υπονοεί ότι φαινομενικά προσβληθέντα άτομα με πολλά νοσήματα πιθανά δείχνουν αντοχή και ικανότητα επιβίωσης, ενώ αυτά χωρίς ενδείξεις νοσήματος ή ποτέ δεν προσβλήθηκαν ή δεν επιβίωσαν χωρίς σκελετικά κατάλοιπα. Αυτή η πολυπλοκότητα στην παλαιοπαθολογία οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η επιβίωση στην παιδική ηλικία δεν είναι το μόνο εμπόδιο που πρέπει να ερμηνευθεί αλλά και ότι μάλλον η βιολογική βλάβη και όχι η αυξημένη προσαρμοστικότητα-ελαστικότητα σε πρώιμο στρες εξακολουθεί στην ενήλικη φάση (Ford, προσωπική επικοινωνία).

Επιπλέον ασθένειες όπως οι λομώξεις, οι αιματολογικές δυσλειτουργίες και οι χρόνιες νόσοι προϋποθέτουν πιθανή μακρά επιβίωση με την ύπαρξη της ασθένειας και όχι απαραίτητα αιτία θνησιμότητας. Τουλάχιστον αναφορικά με τις λοιμώδεις νόσους, στο γενικότερο πλαίσιο υπάρχουν ενδείξεις καλού ανοσοποιητικού συστήματος (Ortner, 2003). Αυτό το παράδοξο ενισχύεται από τα ευρήματα όπου οι ήπιες περιπτώσεις δεν έδειξαν καμμία προσδοκώμενη σχέση. Μόνο αυτές οι καταστάσεις σοβαράς ή/και χρόνιας νόσου πιθανά αποτυπώθηκαν στο οστό. Ως αποτέλεσμα, η αξιολόγηση στις συχνότητες των νοσημάτων αντιπροσωπεύουν μία συντηρητική εκτίμηση των προσβληθέντων ατόμων στο δεδομένο αρχαιολογικό πληθυσμό.

Είναι πλέον πιθανό ότι περιβαλλοντικοί στρες και επιβλαβείς προσαρμοστικές στρατηγικές αποτελούν πρωταρχικούς παράγοντες των νόσων (Lovell, 1997; Schultz et al., 2007), με τη διατροφή ως συμπaráγοντα κατά περίπτωση. Όμως στο στάδιο αυτό δεν είναι εφικτό να τεκμηριωθούν διατροφικοί παράμετροι σε επίπεδο παλαιοεπιδημιολογίας, όπως ορίζεται στην εφαρμοσμένη έρευνα (Clayton and Hills, 1993; Last, 2001; Szklo and Nieto, 2002). Σε μία γενικευμένη θεώρηση, η παρουσία των λύσεων οφείλεται στην ατομική αντίσταση στους γενεσιουργούς παράγοντες αλλά η πορότητα εκτιμάται ως βιολογικός στρεσογόνοος παράγοντας-δείκτης (Huss-Asmore et al. 1982; Grauer, 1993; Martin, 1991; Martin et al., 1991 Mensforth, 1985).

6.1.8. Βιοπεριβαλλοντικοί και βιοπολιτισμικοί παράμετροι στην ερμηνευτική σύνθεση

6.1.8.1. Η γενετική της μετανάστευσης και της πληθυσμιακή δυναμικής, οι περιβαλλοντικές συνιστώσες και η δόμηση των επιδημιολογικών μοντέλων

Η μετανάστευση πληθυσμών με τους εξελικτικούς μηχανισμούς της φυσικής επιλογής, των μεταλλάξεων, της γενετικής παρέκκλισης και της γονιδικής ροής καθορίζουν την συχνότητα των ασθενειών και στη σύγχρονη έρευνα ανιχνεύονται με αναλύσεις απλότυπων (Buckee et al., 2008).

Ειδικά για αιμογλοβινοπαθολογίες είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί ένα πρότυπο ειδικά καθορισμένων σε γεωγραφικό πλαίσιο μεταλλάξεων και σε σχέση με συγκεκριμένους απλότυπους που συχνά επιλέγονται από τη φυσική επιλογή (Flint et al., 1993). Σε σχέση με τις πρόσφατες μελέτες που τεκμηριώνουν τη γενετική προδιάθεση της σιδηροπενικής αναιμίας και του σκορβούτου σε ανιχνευθείσες μεταλλάξεις γονιδίων, όπως προαναφέρθηκε, πέρα από την επικρατούσα άποψη του διατροφικού τους χαρακτήρα, σημαντική παράμετρο αποτελεί ο γενετικός πολυμορφισμός της απτογλοβίνης (haptoglobin Hp). Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη, που δεσμεύεται στο πλάσμα της αιμογλοβίνης και συμμετέχει στο μεταβολισμό του σιδήρου, εμφανίζει σημαντικό γενετικό πολυμορφισμό με επίσης σημαντικές γεωγραφικές διαφορές. Ο πολυμορφισμός της απτογλοβίνης (haptoglobin) σχετίζεται με την επικράτηση και το αποτέλεσμα διαφόρων παθολογικών καταστάσεων που αλλάζουν το μεταβολισμό του σιδήρου, όπως λοιμώξεις, παρά την πιθανή διατροφική επάρκεια (Delanghe and Langlois, 2002; Delanghe et al., 2007; Langlois et al., 1997).

Το γενετικό πλεονέκτημα κάποιων αλληλόμορφων στην επιτυχή προσαρμογή και εξέλιξη παρέχει στοιχεία για την υγεία πληθυσμών και την ποικιλομορφία στην επικράτηση των ασθενειών (Delanghe et al., 2007).

Σχετικά με τη νεολιθικοποίηση, την πληθυσμιακή δυναμική και τη μετα-νεολιθική περίοδο, ερευνάται το πλεονέκτημα της επιλογής και η σημαντικότητα της μετανάστευσης στην εξέλιξη της ασθένειας και του επιδημιολογικού προφίλ των πληθυσμών. Παραδείγματος χάριν, υποστηρίζεται ότι η HFE C282Y μετάλλαξη συνέβη στην Ευρώπη πριν το 4000 π.χ. (Distante et al., 2004). Πιθανά η κληρονομική αιμοχρωμάτωση και η μετάλλαξη HFE C282Y αποτελούν προσαρμοστικό μηχανισμό στη μείωση του διατροφικού σιδήρου σε ορισμένες περιοχές στη Νεολιθική. Κι οι ομόζυγοι και οι ετερόζυγοι φορείς της μετάλλαξης αύξησαν τις αποθήκες σιδήρου ως πλεονέκτημα προσαρμογής στη Νεολιθική κύρια στη βόρεια Ευρώπη, ενώ στη Μεσόγειο εμφανίζεται μικρότερο ποσοστό των φορέων λόγω διατροφικών κατηγοριών και της βιταμίνης C, ως συμπαράγοντα στην απορροφησιμότητα του σιδήρου (Naugler, 2008). Οι μεταλλάξεις της HFE πιθανά προστατεύουν από φθίση του σιδήρου και σιδηροπενική αναιμία. Η επικράτηση της μη αναιμικής σιδηροπενίας ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε θήλεα φορείς της μετάλλαξης C282Y (Beutler et al., 2008). Εν τούτοις υπάρχουν μελέτες που αμφισβητούν τη σχέση αυτή και τη θεωρούν περιθωριακή (Carter and Worwood, 2007).

Σάρωση (screening) του βαθμού ποικιλότητας του φυσιολογικού DNA σε συσχέτιση με απλότυπους, πολυμορφισμούς νουκλεοτιδίων και φυλογενετικές αναλύσεις είναι αναγκαίες για τη ανίχνευση των γενετικών αιτιών του παθολογικού DNA και των μηχανισμών προσαρμογής και παθοφυσιολογίας σε στρεσογόνα περιβάλλοντα στην προϊστορία (Pearson and Manolio, 2008; Wallace et al., 1999; Wilson et al., 2008). Μέσα από την ανάλυση της γενετικής ποικιλομορφίας και τη δόμηση εξελικτικών δένδρων των λειμογόνων οργανισμών, οι ερευνητές στρέφουν την παραδοσιακή σοφία για το πώς και πότε κάποιες ασθένειες εμφανίσθηκαν σε μεταναστευτικά γεγονότα στην προϊστορία (Zimmer, 2001). Οι περισσότερες πληροφορίες προέρχονται από τη γεωγραφική κατανομή διαφορετικών στελεχών του παθογόνου παράγοντα που διαφωτίζει την προέλευση και το χρόνο εμφάνισης σε μεταναστεύσεις πληθυσμών. Την τελευταία δεκαετία η έρευνα επικεντρώνεται σε καθορισμένα δημογραφικά συμβάντα στην ανθρώπινη προϊστορία, στην εφαρμογή μοντέλων χωροταξικής δυναμικής πληθυσμιακών κυμάτων της ανθρώπινης διασποράς και κατά πόσο αυτά ισχυροποιούν την αρχαιολογική ερμηνεία, όπως πληθυσμιακές επεκτάσεις, υποδιαιρέσεις πληθυσμών, γενετικών παρρεκλίσεων από τη σφραγίδα της φυσικής επιλογής σε συγκεκριμένα γονίδια καθώς και τη διαδικασία

αυτών των γονιδίων που επιλέχθηκαν κατά τη διάρκεια μεταναστεύσεων, αποικίσεων και εποικίσεων και πώς διαφοροποιήθηκαν και προσαρμόσθηκαν σε συγκεκριμένα γεωγραφικά εναλλασσόμενα περιβάλλοντα (Harris and Meyer, 2006). Η σύγχρονη μεθοδολογία στοχεύει να παράξει ευρέος φάσματος ορθολογικό συμπέρασμα στη δομή και λειτουργία της γενετικής αρχιτεκτονικής πολλαπλών χαρακτηριστικών που υπόκεινται σε μηχανισμούς επιλογής και προσαρμογής σε αριθμό ποικίλων οικοθώκων και μικροπεριβαλλόντων. Πληθυσμοί-ιδρυτές πιθανά έχουν αυξήσει την επικράτηση συγκεκριμένων γενετικών στοιχείων, περιλαμβανομένων και των γενετικών ασθενειών. Αλληλόμορφα ασθενειών που συμβαίνει να είναι παρόντα σε πληθυσμούς-ιδρυτές έχουν πιθανότητα να μεταβιβαστούν στους απογόνους και, καθόσον το μέγεθος του πληθυσμού είναι μικρό, η επικράτηση της ασθένειας είναι πλέον αυξημένη από ότι θα ήταν σε πληθυσμούς μεγαλύτερου μεγέθους. Περαιτέρω, απομονωμένοι πληθυσμοί-ιδρυτές και κυρίως με ενδογαμικές σχέσεις, έχουν μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν σημαντικά υψηλότερη επικράτηση υπολειπόμενων γονοτυπικών δυσλειτουργιών, καθότι οι γονείς συμμετέχουν σε μεγάλο αριθμό γονιδίων και κατά αυτόν τον τρόπο ενέχεται μεγάλη πιθανότητα να κληρονομηθούν δύο αντίγραφα ενός συγκεκριμένου γονιδίου που καθορίζει το επιδημιολογικό προφίλ της νόσου.

Η ανάλυση γενετικού φραγμού (genetic-barrier) δίνει έμφαση στη γεωγραφία ως καταλύτη στη διαμόρφωση των προτύπων ποικιλότητας με ισχυρό σήμα και συνθετότητα στη δημογραφική ιστορία της Ευρώπης με τη διαφορετική γεωγραφική ετερογένεια (Rosser et al., 2000). Η αλληλοεξάρτηση μεταξύ της χωροταξικής δυναμικής του βεληνεκούς επέκτασης των εξελικτικών διαδικασιών αποτελεί θερμό πεδίο έρευνας στην παλαιοπαθολογία. Πρόσφατες θεωρίες υποστηρίζουν ότι οι μεταλλάξεις στο πρόσθιο μέτωπο ενός γεωγραφικά επεκτεινόμενου πληθυσμού συχνά «σερφάρουν» σε υψηλές συχνότητες και με χωρική επέκταση, συμβάν που δεν παρατηρείται σε σταθερούς μη μετακινούμενους πληθυσμούς (Edmonds, 2004). Τίθενται ερωτήματα όπως, πώς η προέλευση μίας μετάλλαξης σε σχέση με το άκρο ενός ενδιαιτήματος επηρεάζει τη δυναμική της πορεία και πώς αυτή διαμορφώνεται από τη συμπεριφορά των ατόμων σε αυτά τα όρια. Είναι φανερό ότι η δομή του χώρου, τα όρια και οι συνθήκες του οικοθώκου επηρεάζουν σημαντικά την πιθανή τύχη των μεταλλάξεων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της επέκτασης (Burton and Travis, 2008a, b).

Σχετικά με του αρχαιολογικούς πληθυσμούς, είναι άξιο αναφοράς ότι το φαινόμενο του «σέρφινγκ» έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη ασθενειών, στο ρυθμό

παραγωγικότητας καθώς και στη διαμόρφωση της ικανότητας ανταγωνισμού των νεαρών ατόμων γεωγραφικά επεκτεινόμενων ομάδων (Travis et al., 2007).

Ένας σημαντικός αριθμός ερευνών επικεντρώνεται στη γενετική της προσαρμογής, την ελαστικότητα και αντοχή των κοινωνιών σε στρεσογόνα περιβάλλοντα και πώς αυτά εν δυνάμει εμποδίζουν το ρυθμό εξέλιξης των μεταλλαγών που είναι οι ιδανικές για μακροπρόθεσμη προσαρμογή, καθώς και την πορεία αυτών των ωφέλιμων και επιβλαβών μεταλλάξεων, ειδικά σε μετακινούμενα υποσύνολα πληθυσμών με παραδείγματα από τις ανακατατάξεις μεσολιθικών, νεολιθικών και μετα-νεολιθικών μαζών (Clune, 2008; Klopstein et al., 2006; Orr, 2005, 2006).

Οι δημογραφικές διαδικασίες διαμορφώνουν επίπεδα με γενετικό υπόβαθρο και πρότυπα γενετικής ποικιλότητας δια μέσου της επίδρασης στο μέγεθος του πληθυσμού, συχνά ανεξάρτητα από την φυσική επιλογή (Lawton-Rauh, 2008). Αυτές οι διαδικασίες περιλαμβάνουν ανατάραξη των πληθυσμιακών κατανομών από εξωγενή συμβάντα που διαμορφώνουν το ενδιαίτημα και από ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης σύγχρονων αλληλόμορφων σε ένα πληθυσμό. Η χωροθετική-γεωγραφική και χρονολογική ανομοιογένεια στη δομή των πληθυσμών επηρεάζουν διαφορετικά την επικράτηση των νέων μεταλλάξεων και της γενετικής ποικιλομορφίας, της εξέλιξης στη σχέση γονότυπου και οικοθέσης καθώς και στην αλληλεπίδραση ξενιστή και παρασίτου και άλλων νοσημάτων (Zeng, 2005).

Η μίξη αποτελεί δημογραφική διαδικασία και ως τέτοια επιδρά σε όλο το γένωμα. Έχει αποδειχθεί ότι μόνον ένας περιορισμένος αριθμός αλληλόμορφων θα δείξουν ένα *clinal* μοντέλο μετά την εξάπλωση και δυείσδυση και μόνο ένα μικρό κλάσμα θα ήταν ορατό ύστερα από πολλά έτη (Edmonds et al., 2004; Sampietro, 2007). Σε μετακινήσεις πληθυσμών το πλέον δύσκολο να εκτιμηθεί είναι ότι ενέχεται μία απρόσμενη αβεβαιότητα, όπου η μετάλλαξη «αποφασίζει» αμέσως μετά την εμφάνισή της εάν θα ταξιδέψει ταχύτατα και θα δημιουργήσει περισσότερα μεταλλαγμένα γονίδια στο άκρο της επέκτασης ή θα παραμείνει σταθερή με αποτέλεσμα να καταστεί κατά μέσο όρο λιγότερο επιτυχής (Sabeti et al., 2006). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αναγνωρίζονται νέοι υποψήφιοι για επιλογή και κυρίως για θετική φυσική επιλογή που αυξάνει και ευνοεί την επικράτηση επωφελών χαρακτηριστικών.

Ένα σημαντικό επιχείρημα που πρέπει να αναλυθεί είναι κατά πόσον η φυσική επιλογή είναι υπεύθυνη για τα συγκεκριμένα παρατηρηθέντα πρότυπα-μοντέλα της δημογραφίας της ασθένειας. Αυτή η θεωρία είναι σημαντική καθώς αυτό υπονοεί ότι η εκτίμηση της γενετικής μίξης πιθανά δεν αντιπροσωπεύει με κανονικό τρόπο και

δημογραφική μίξη. Με άλλα λόγια, ένα επιλεκτικό «σκούπισμα» πιθανά οδηγεί σε μία υπερεκτίμηση της δημογραφικής δυναμικής και της επίδρασής της. Αντίθετα, η εξισορροπούσα επιλογή θα οδηγούσε σε υποεκτίμηση της δημογραφικής επίδρασης.

Επιπρόσθετα, εκτός από την πολυπλοκότητα στη γενετική υποδομή της ασθένειας των πληθυσμιακών πακέτων στην προϊστορία, όπως υπερτονίσθηκε, κλιματικές, υδρολογικές και οικολογικές μεταβολές, παράγοντες τοπογραφίας, διαθεσιμότητα διατροφικών πηγών και οικιακών δραστηριοτήτων, προβλήματα υγιεινής και ατομικές διαφορές σε διατροφική ποιότητα εξίσου επηρέασαν την δυναμική των ασθενειών των τοπικών ομάδων στο Ολόκαινο και με διαφορές σε οικονομικές επιλογές και μηχανισμούς προσαρμογής. Ενδεικτικά, η αποψίλωση προκαλεί διάβρωση του εδάφους, έλλειψη ξυλείας και ανεπάρκεια καύσιμης ύλης, με αποτέλεσμα την αναζήτηση σε μακρινές περιοχές, αυξημένη κινητικότητα, περισσότερη ενέργεια, ανάγκη για θερμίδες και πιθανές επιπτώσεις στη φυσιολογία. Επίσης, διακριτές εποχικές συνθήκες υπαγορεύουν τη διαθεσιμότητα της τροφής, την ποιότητα νερού και τις επιδημίες. Γεωλογικά επεισόδια επηρεάζουν την χλωρίδα, όπως η ανύψωση και αναμόρφωση του μανδύα που οδηγεί σε ανώμαλες τιμές σε πετρώματα και εδάφη με αποτέλεσμα κάποια γεωργικά προϊόντα να φέρουν υψηλή απόδοση παραγωγής, ενώ άλλα χαμηλή ποιοτικά και ποσοτικά, αφού τα ανώμαλα στοιχεία βρίσκουν δίοδο και διεισδύουν σε καρπούς, φρούτα, σπόρους, χορταρικά, στο νερό και στη τροφική αλυσίδα με πιθανό άμεσο αποτέλεσμα τις ενδημικές ασθένειες και την εξάπλωσή τους (Ulrich et al., 2008). Σε άλλες περιοχές, λόγω έντονης βροχόπτωσης, η λάσπη που αποτίθεται στο στόμιο των ποταμών δημιουργεί ελώδη δέλτα, με άμεση επίδραση στην αγροτική οικονομία και σε συνθήκες διαβίωσης με εμπλοκή στην υγεία των ατόμων και πληθυσμιακών πακέτων.

Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με κλιματική αλλαγή είναι καθορισμένοι και διακριτοί τοπικά σε ευρύ και σε περιορισμένο χωρικό άξονα (Hess et al., 2008). Είναι εμφανές πως οι αλλαγές στο κλίμα αναδεικνύουν απότομες απαντήσεις στα χωροταξικά όρια στις οικολογικές κοινότητες. Ως αντεπείχρημα, δεδομένα ερευνών καταδεικνύουν το ρόλο της ανθρώπινης δραστηριότητας που αλλάσσει τον ρυθμό ή την κατεύθυνση του συστήματος στο βιοκλιματικό στρες. Η κατανόηση και η αναμονή μη γραμμικής δυναμικής είναι σημαντικοί παράμετροι στη διαδικασία προσαρμογής καθόσον οι απαντήσεις των βιολογικών αδιεξόδων στις αλλαγές του φυσικού κλιματικού και βιολογικού συστήματος δεν είναι απαραίτητα ανάλογες και συχνά, όπως σε σύνθετα οικολογικά συστήματα, εγγενώς μη γραμμικές (Burkett et al., 2005; Potapov and Lewis,

2004). Σε αυτό το πλαίσιο εκτιμάται η εξέλιξη της ασθένειας και η επιδημιολογία των κοινωνιών στο Ολόκαινο του Ελλαδικού χώρου.

Η αιτιακή σύνδεση μεταξύ οικολογικών μεταβλητών, όπως ποικιλία χλωριδικών περιοχών, υδατική ανάπτυξη, ανομοιομορφία στην κατανομή βροχόπτωσης, έντονη πίεση στα αποθέματα και στη χρήση πρώτων υλών, και υγείας απαιτεί σειρές από φόρμουλες σε πολλαπλά επίπεδα και τοπική συμμετοχή. Λόγω της δυσκολίας της διαγνωσιμότητας των νόσων στο αρχαίο οστό, η αναφορά σε κλινικές περιπτώσεις φαίνεται πολύτιμη. Παρόλα αυτά, πρέπει να αναφερθεί το εγγενές πρόβλημα που ενέχει αυτή η διαδικασία. Η πλειονότητα των κλινικών δειγμάτων προέρχεται από σοβαρά στάδια της νόσου, ενώ τα ήπια δεν καταγράφονται ούτε αναγνωρίζονται ειδικά στον σκληρό ιστό, εύρημα που έχει τεκμηριωθεί από πολλές ανάλογες μελέτες. Αυτό το πρόβλημα παραπέμπει στην ανάγκη της μεθοδολογικής στροφής σε νέα διαγνωστικά κριτήρια με υψηλή αξιοπιστία για την απεικόνιση του προφίλ των νοσημάτων και τη διαφορική διάγνωση.

6.1.8.2. Η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* ως δείκτες διατροφικού στρες: εκτίμηση διαγνωστικής αξιοπιστίας και περιορισμοί στη σύνθεση και ερμηνεία

Η διατροφική αλυσίδα και το βιοχημικό μονοπάτι που καθορίζει την έκφραση της ασθένειας εξαρτάται από μία σειρά άλλων παραγόντων. Ενδεικτικά, η δράση του νερού είναι σημαντική στη διάλυση ανοργάνων αλατούχων ουσιών για τη δόμηση ιόντων ή οργανικών μορίων, όπως τα σάκχαρα, τα αμινοξέα και οι πρωτεΐνες. Επίσης λειτουργεί και ως μεταφορικό μέσο για την ανακύκλωση των τροφών και ως πηγή οξέος και βάσης. Οι ηλεκτρολύτες και η ισορροπία τους παίζουν σημαντικό ρόλο στην υγεία κυττάρων και ιστών. Οσμωτικές και βιοηλεκτρικές διεργασίες ενδοκυτταρικά και εξωκυτταρικά και στο πλάσμα, η καταλυτική δραστηριοποίηση ενζύμων, τα οξειδωτικά φαινόμενα, οι διεργασίες δέσμευσης και μεταφοράς οξυγόνου, η μεταβολική ρύθμιση και ο έλεγχος, η δομική ακεραιότητα πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων DNA και RNA αποτελούν καταλυτικούς παράγοντες στη δόμηση του υγιούς ιστού και στη δομή και λειτουργικότητα των διατροφικών ιχνοστοιχείων (Eckhardt, 2001).

Η κατανόηση του ρόλου των διατροφικών στοιχείων στη σταθερότητα του DNA, διόρθωση και έκφραση διαφορετικών διαδικασιών αποτελεί πεδίο έρευνας. Τα διατροφικά συστατικά προκαλούν έκφραση γονιδίων με αποτέλεσμα να μεταλλάσσουν τον ατομικό φαινότυπο. Αντίθετα, μονοί πολυμορφισμοί νουκλεοτιδίων σε μία σειρά γονιδίων σημαντικών στην φλεγμονή και στο μεταβολισμό των λιπιδίων, αλλάζουν τη

βιοενεργότητα βασικών μεταβολικών μονοπατιών και μεσαζόντων και επηρεάζουν τη δυνατότητα των διατροφικών συστατικών να αλληλοεπιδρούν με αυτά. Λαμβάνοντας υπόψη την ευρέος φάσματος ποικιλομορφία στο μηχανισμό διαμόρφωσης από διατροφικούς παράγοντες και στην έκφραση επιβλαβών ή προστατευτικών πρωτεϊνών σε ατομικό επίπεδο, το πεδίο διατροφή-γονίδιο καθίσταται πρωταρχικής σημασίας για την αξιολόγηση των «καλών και μη» ανταποκριτών στη διατροφή (Paolini-Giacobino, 2003; Stover, 2007; Stover and Gaudill, 2008).

Η γενετική ποικιλομορφία του ανθρώπου αποτελεί αποφασιστικό παράγοντα της διατροφικής επάρκειας. Τα γονίδια προκαλούν διαφορές στην χρησιμοποίηση των διατροφικών συστατικών, ενώ τα τελευταία αποτελεσματικά διαμορφώνουν τη γονιδιακή έκφραση, σταθερότητα και βιωσιμότητα, περιλαμβάνοντας όλες τις γονιδιακές ποικιλομορφίες που εκτίθενται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, υποβοηθώντας την εξέλιξη του διατροφικού προφίλ που εξειδικεύεται σε ειδικούς γονότυπους. Η αποτελεσματικότητα της γονιδιακής παραλλαγής εξαρτάται από τη διεισδυτικότητα και επικράτησή της στον πληθυσμό. Πρόσφατες έρευνες έχουν καταδείξει ότι κάποιες γονιδιακές ποικιλομορφίες είναι επαρκώς διεισδυτικές στο να επηρεάσουν απαιτούμενες κατά μέσο όρο τιμές σε μεγαλύτερο βαθμό από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Εάν υψηλού βαθμού γονίδια αναγνωρίζονται ότι επηρεάζουν διατροφικές απαιτήσεις, η επικράτηση αυτών των γονιδίων στη συγκεκριμένη περιοχή και πληθυσμό είναι καθοριστική (Stover, 2007; Vakili, 2007).

Για να αναγάγουμε τις απαιτήσεις της φυσιολογίας σε διατροφικές προϋποθέσεις απαιτούνται κάποιες προσαρμογές συστατικών που παίζουν ρόλο σε παράγοντες που εμπλέκονται σε σχέσεις διατροφής και ξενιστή ειδικές ανά περιοχές. Οι παράγοντες που σχετίζονται με διατροφικά συστατικά εξαρτώνται από το χαρακτήρα της συνήθους διατροφής που πιθανά περιλαμβάνει τη χημική δομή του διατροφικού συστατικού και της διατροφικής φόρμουλας, αλληλοεπιδράσεις μεταξύ των συστατικών ή/και οργανικών στοιχείων σε συνδυασμό με τα κοινωνικο-οικονομικά μοντέλα παρασκευής τροφής και επεξεργασίας ανά περιοχή. Μείωση σε έκκριση υδροχλωρικού οξέος, γαστρικού οξέος, ή/και *intrinsic factor* σε συνδυασμό με αλλαγές στην διαπερατότητα του εντερικού υμένα αποτελούν παράγοντες που σοβαρά επηρεάζουν την απορροφησιμότητα συγκεκριμένων συστατικών. Συστημικοί παράγοντες συνιστούν σημαντικό πεδίο στην έρευνα, όπως η διατροφική κατάσταση του ατόμου, οι δημογραφικοί συντελεστές ηλικίας και φύλου, η κατάσταση φυσιολογίας του, χρόνιες ή οξείες ασθένειες. Στη σύγχρονη κλινική έρευνα στη γενομική διατροφή, εφαρμόζονται αλγόριθμοι για τη μέτρηση και αξιολόγηση της

βιοδιαθεσιμότητας διαφόρων συστατικών παρά το γεγονός ότι η ακρίβεια μειώνεται εξαιτίας της σύνθετης αλληλοεπίδρασης μεταξύ των τροποποιητών της απορροφητικότητας στην γενικευμένη διατροφή. Έχει τεκμηριωθεί ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην προσαρμογή που εμπλέκεται στη μεταμόρφωση των προϋποθέσεων της φυσιολογίας σε διατροφικές ακόμη και σε περιοχές που καταναλώνουν παρόμοιες τροφές με ανάλογο διατροφικό μοντέλο (Gibson, 2007).

Μεγίστη λειτουργικότητα επιτυγχάνεται όταν ένα αναγκαίο διατροφικό στοιχείο φθάσει σε συγκεκριμένη συγκέντρωση στο κύτταρο. Αυτή η διεργασία είναι αποτελεσματική όταν η κανονική απορρόφηση του βιοδιαθέσιμου στοιχείου της τροφικής κατηγορίας είναι χαμηλότερη από την ποσότητα που θα παρείχε το μέγιστο όφελος, όπως αυτό καθορίζεται και εκτιμάται από την καθολική βιολογική εικόνα. Μεταβολικοί, περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες διαμορφώνουν τις ατομικές διατροφικές προϋποθέσεις και τις διαφοροποιούν από τις εκτιμηθείσες ανάγκες με ευρήματα από πληθυσμιακές μελέτες. Παραδείγματος χάριν, κάτω από ορισμένες συνθήκες εσωκυτταρικά αντιοξειδωτικά πιθανά να αποβληθούν ή συχνά πολλά ιχνοστοιχεία δεν απαιτούνται από το κύτταρο που έχει τη δυνατότητα να διαμορφώσει και αλλάξει την κυτταρική λειτουργία (Zeisel, 2000).

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο πολυπλοκότητας της βιολογίας της διατροφής και σε συνδυασμό με την απουσία «κλασικών» μορφολογικών χαρακτηριστικών ενδεικτικών διατροφικών ελλείψεων, όπως αυτές εκφράζονται στο οστό και τον οστίτη ιστό, το επιχείρημα που υποστηρίζει ότι τα σύνδρομα της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* αποτελούν νοσήματα διατροφικής αιτίας δεν είναι εφικτό να υποστηριχθεί με κλινικά στοιχεία νοσούντος αρχαίου οστού διαγνώσιμα στην παρούσα μελέτη.

6.1.8.3. Παλαιοδιατροφική έρευνα και επικράτηση οστεολύσεων: αναλυτικά επίπεδα και εγγενή προβλήματα τεκμηρίωσης

Είναι πλέον κοινός τόπος η σημαντικότητα της παλαιοδιατροφικής μελέτης διεθνώς και κυρίως σε προϊστορικές συλλογές του Ελλαδικού χώρου με τα ερωτήματα που προαναφέρθηκαν. Όμως η συσχέτιση παλαιοπαθολογίας και παλαιοδιατροφής, και στον Ελλαδικό χώρο, ενέχει εγγενείς δυσκολίες τεκμηρίωσης και ερμηνείας. Το σχήμα που θεωρεί τη διατροφική ανεπάρκεια σε πληθυσμούς ως αιτία ασθενειών, και συγκεκριμένα διατροφικών αναιμιών στην προϊστορία, εφαρμόζει διαφορετικές αναλυτικές κλίμακες με την έρευνα στην παλαιοδιατροφικής μελέτης σε εξέλιξη και με ανοιχτά ζητήματα.

Σε αναφορά με την ποικιλότητα στη χημεία του ανθρώπινου οστού, εκτός από τη διατροφή και το περιβάλλον, ως παράγοντες ποικιλομορφίας αναγνωρίζονται ο μεταβολισμός, η ηλικία, το φύλο και η κατάσταση αναπαραγωγής. Περαιτέρω αποκλίσεις εντοπίζονται σε μονάδα οστού και σε διαφορετικά οστά (π.χ. δόντι, οστό). Το πρόβλημα των διαγενετικών συμβάντων στο αρχαίο οστό αποτελεί κλειδί στην ερμηνεία των παλαιοδιατροφικών μοντέλων. Προφητικά μοντέλα παρέχουν πρότυπα διατροφικής συμπεριφοράς αλλά σε αυτά ενέχονται υποθέσεις και ελλιπή δεδομένα. Αυτές οι προβολές αποκλειστικά εξαρτώνται από το διαθέσιμο αρχαιολογικό υλικό για τη λίστα των τροφικών κατηγοριών και ενέχουν ισχυρές αποκλίσεις. Ενώ παρέχεται πληροφορία, δεν παράγεται αξιόπιστη εκτίμηση των διατροφικών μοντέλων. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν διεθνή πρωτόκολλα (National Bureau of Standards-NBS, International Atomic Energy Agency-IAEA), λόγω του κόστους, όλα τα εργαστήρια εφαρμόζουν το εσωτερικό τους πρωτόκολλο που αυτονόητα προσομοιάζει στο διεθνές (Katzenberg, 2008).

Η επιλογή της ανατομικής ζώνης δειγματοληψίας σε διαθέσιμο αρχαιολογικό υλικό αποτελεί κλειδί για τη δόμηση γενικευμένου διατροφικού μοντέλου. Η ενδοποικιλομορφία της ισοτοπικής στοιχειοθεσίας των ιστών αποτελεί πλέον κοινό τόπο στην έρευνα (οδοντίνη/οστό, αδαμαντίνη/οστό, αδαμαντίνη μεταξύ διαφορετικών δοντιών, οδοντίνη από διαφορετικά δόντια, ενδο-οδοντικές ποικιλότητες ισοτόπων του ανόργανου κλάσματος της οδοντίνης ή της αδαμαντίνης, ενδο-οστικές ποικιλομορφίες ισοτόπων του κολλαγόνου) (Balasse et al., 1999).

Ερωτήματα δεν έχουν απαντηθεί, όπως η διαθεσιμότητα των τροφικών κατηγοριών, η αναλογία τους στη διατροφή και η ποικιλομορφία ανά περιοχή και χρονική περίοδο στον πληθυσμό και μεταξύ πληθυσμών. Θα ήταν ιδανικό να ανιχνευθούν μικρής κλίμακας διαφορές σε γειτνιάζουσες θέσεις αλλά αυτό φαίνεται δύσκολο στο στάδιο της παρούσας παλαιοδιατροφικής έρευνας. Η πλειονότητα των μελετών έχει περιορισθεί στο δίπτυχο της παρουσίας-απουσίας καθορισμένων εναλλακτικών των τοπικών διατροφικών συμπεριφορών, ενώ ελάχιστες επικεντρώνονται σε εκτίμηση αναλογιών κατηγοριών και πλέον ελάχιστες σε εκτίμηση του μεγέθους του λάθους. Έχει εκτιμηθεί ότι η ατομική ποικιλότητα σε ένα πληθυσμό ανέρχεται σε 20-35% με μη ελεγχόμενες μεταβλητές που αποτελούν πεδίο αντεγκλήσεων. Ενδεικτικά, η ισοτοπική σύνθεση του κολλαγόνου πιθανά διαφέρει από μία περιοχή του οστού σε άλλη εξ αιτίας της αλλαγής της διατροφής ενός ατόμου καθώς εξελίσσεται και συσσωρεύει ή αντικαθιστά κολλαγόνο. Είναι γνωστό ότι διαφορετικά οστά σε διαφορετικές περιοχές του σώματος ωριμάζουν σε διαφορετικό χρόνο. Εάν η διατροφή σε ένα άτομο αλλάξει κατά την περίοδο ενεργούς ανάπτυξης,

αναμένεται να ανιχνευθούν διαφορές μεταξύ του κολλαγόνου που δημιουργήθηκε πριν και αυτού μετά την αλλαγή στη διατροφική ποιότητα. Αυτή η βασική μεταβλητή δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.

Επιπλέον, ο ρυθμός αναδιοργάνωσης του οστού δεν έχει ομοίως ερευνηθεί. Είναι κοινά αποδεκτό ότι το οστικό κολλαγόνο αναδιοργανώνεται αργά, πιθανά απαιτώντας τουλάχιστον μία δεκαετία για πλήρη αντικατάσταση. Το πρόβλημα ενέχεται στο γεγονός ότι, ενώ σε αυτή τη χρονική περίοδο επιτρέπονται αλλαγές στην ισοτοπική σύνθεση του κολλαγόνου, οποιοδήποτε δείγμα μορίων κολλαγόνου πιθανά εμπεριέχει ένα μίγμα από παλαιό και πρόσφατα διαμορφωμένο κολλαγόνο, ως εκ τούτου δίδοντας ασαφή αποτελέσματα και παραλείποντας αλλαγές μικρής κλίμακας. Το κατά μέσο όρο αποτέλεσμα της επιβραδυνόμενης αλλαγής του κολλαγόνου επίσης σημαίνει ότι η απόκλιση σε μία πληθυσμιακή ομάδα ατόμων που έχουν όμοια διατροφή θα είναι λιγότερη από την απόκλιση των διατροφικών εναλλαγών που την τρέφουν. Ως αποτέλεσμα, ένας μικρός αριθμός ατόμων θα είναι αντιπροσωπευτικός ενός πληθυσμού, εκτός εάν υπάρχει σημαντική ποικιλομορφία στη διατροφή των ατόμων του πληθυσμού. Επιπρόσθετα, παρά το γεγονός ότι το κολλαγόνο αποτελεί εξαιρετικά σταθερό μόριο, διαγενετικές αλλαγές λαμβάνουν χώρα, όπως διαχωρισμός ισοτόπων κατά τη διάρκεια της απόσπασης του κολλαγόνου, επιπρόσθετος επιμολυσμένος άνθρακας στο κολλαγόνο και αντικατάσταση μέρους του άνθρακα στο κολλαγόνο από επιμολυσμένα άτομα άνθρακα, με την ιστολογική μελέτη απαραίτητη στην παλαιοδιατροφική έρευνα (Schultz, 2001).

Παρά το γεγονός ότι είναι πλέον εφικτό να ελεγχθεί η απόκλιση στη διαγένεση του κολλαγόνου με τις εξελισσόμενες αναλυτικές μεθόδους, υφίσταται σημαντική εγγενής απόκλιση στα εναλλακτικά είδη αυτά καθαυτά. Αυτές οι φυσικές αποκλίσεις προέρχονται από ένα αριθμό μεταβλητών δύσκολα ελεγχόμενων (Froehle et al., 2010). Οι διακυμάνσεις αντανακλώνται στα είδη διατροφής και στους καταναλωτές και, εάν είναι μεγάλης κλίμακας, παρέχουν ασαφή εικόνα στις χρονικές αλλαγές των διατροφικών αναλογιών.

Περαιτέρω, το βασικό στάδιο στη παλαιοδιατροφική έρευνα αποτελεί ο καθορισμός των διατροφικών εναλλακτικών. Η γνώση της τοπικής πανίδας και χλωρίδας συνήθως αποτελεί κοινό σύστημα αλλά είναι δύσκολο να διακριθούν τα εναλλακτικά και πώς διαχωρίζονται διακριτά με τιμές του $\delta^{13}\text{C}$. Οι εθνογραφικές αναφορές δίδουν κάποια πληροφορία αλλά δεν εξηγούν τη σχετική σημαντικότητα των διαφόρων ειδών. Η αρχαιολογική μελέτη επιτρέπει την έρευνα και ποσοτικοποίηση του υλικού αλλά τα προβλήματα της δειγματοληψίας και των θεωρημάτων ως αξιώματα περιορίζουν την αξιοπιστία της ερμηνείας του παλαιοδιατροφικού προτύπου.

Σε χερσαία περιβάλλοντα, η γεωγραφική και εποχική ποικιλότητα στην αναλογία του C_3 και C_4 στο γρασίδι θα επηρεάσει τα φυτοφάγα και πιθανά και την τροφική αλυσίδα. Σε τοπικό επίπεδο, έχουν παρατηρηθεί διαφορές στις τιμές του CO_2 σχετιζόμενες με την αναπνοή συγκεκριμένων ειδών δένδρων. Είδη που αναπτύσσονται κάτω από πυκνή βλάστηση συχνά εμφανίζουν διαφορές στις ισοτοπικές αναλογίες του CO_2 που καταναλώνουν. Αυτή η απόκλιση είναι πιθανό να εμφανισθεί ανά εποχικότητα και εξαρτάται από τον κύκλο ανάπτυξης των δένδρων στην περιοχή και το ρυθμό της αναπνευστικής τους διαδικασίας. Αυτό αντανakλάται στα φυτοφάγα που τρέφονται με τα τοπικά είδη ενώ θα μεταφερθεί και στην τροφική αλυσίδα, με την καταγραφή και ανάλυση των γεωγραφικών διαφορών στις τιμές του $\delta^{13}C$ να αποτελεί βασικό στάδιο στην παλαιοδιατροφική έρευνα (Katzenberg, 2008).

Σχετικά με την ανάλυση της πανίδας, τα είδη που μεταναστεύουν σε μακρινές αποστάσεις, πιθανά δια μέσου διαφορετικών περιβαλλοντικών συνθηκών, θα ανατανακλούν τις τιμές του μέσου όρου των αποθεμάτων δια μέσου των οποίων διήλθαν, ένα μίγμα του τοπικού αποθέματος και των άλλων ρεζερβουάρ τα οποία πιθανά διαφέρουν από το τοπικό σε αναλογία ισοτόπων. Τα βόσκοντα είδη φυσικά τρέφονται με ό,τι είναι διαθέσιμο. Κατά τη διάρκεια του έτους επέρχονται αλλαγές στις σχετικές αναλογίες διαφορετικών τροφικών κατηγοριών, παρούσες σε εύρος τοπικής κλίμακας (C_3 φυτά σε αντίθεση με C_4) ή τα φυτοφάγα μεταναστεύουν σε νέες περιοχές και αυτό αντανakλάται σε ισοτοπικές διαφορές. Επιπλέον, διαφορές σε συμπεριφορά βοσκής ειδών στην ίδια περιοχή πιθανά να δείξει διαφορετικές μέσου όρου τιμές στις ισοτοπικές αναλογίες, με αποτέλεσμα τις επιπλοκές των αποτελεσμάτων και στους ανθρώπους (Katzenberg, 2008).

Σε σχέση με το επικρατούν σχήμα που υποστηρίζει την απουσία θαλάσσιας τροφής στη νεολιθική και μετανεολιθική περίοδο, όπως διαφαίνεται από τα παλαιοδιατροφικά δεδομένα, πρέπει να αναφερθεί ότι τα αποθέματα του ωκεανού αυτά καθαυτά παράγουν διαφορές που πιθανά φανούν ως γεωγραφική διαφορά. Αυτονόητα, αυτές οι αποκλίσεις σε τιμές αποθεμάτων ανατανακλώνται σε τοπικών ή ευρύτερων περιοχών αλυσίδες που αποκτούν τον άνθρακα από αυτά τα ρεζερβουάρ των ωκεανών. Κύρια διαφορά μεταξύ χερσαίας και θαλάσσιας τροφής είναι αποτέλεσμα των αποθεμάτων του άνθρακα από την ατμόσφαιρα και τον ωκεανό. Υπάρχουν δεδομένα που καταδεικνύουν τη σχέση μεταξύ της θερμοκρασίας του νερού και των τιμών του δ^{13} . Εποχική αύξηση κρύου νερού κατά μήκος της παράκτιας ζώνης επηρεάζει τοπικές θερμοκρασίες και εισάγει άνθρακα που είναι ισοτοπικά διαφορετικός από αυτόν της επιφάνειας του νερού στη συγκεκριμένη περιοχή. Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει

τον ισοτοπικό άνθρακα σε θαλάσσια είδη είναι η αποβολή του βιογενικού άνθρακα. Αυτό επίσης αλλάζει τις τιμές του δ^{13} σε είδη του γλυκού νερού δίδοντας παρόμοιες με αυτές της ίδιας χερσαίας περιοχής (Katzenberg, 2008), κατ' αυτόν τον τρόπο περιπλέκοντας τα δεδομένα που παραπέμπουν σε κατηγοριοποιήσεις διατροφής, θαλάσσια-χερσαία.

Περαιτέρω ποικιλομορφία συμβαίνει όταν οι καταναλωτές τρέφονται με ένα μίγμα ειδών της ίδιας βασικής κατηγορίας αλλά από διαφορετικά διατροφικά επίπεδα. Τα άτομα αυτά πιθανά θα εμφανίσουν ελαφρά διαφορετικά αποτελέσματα εάν χρησιμοποιούν τα διατροφικά επίπεδα σε διαφορετικό βαθμό ή περιλαμβάνουν τροφές από διαφορετικές οικολογικές συνθήκες. Αυτή η μίξη διαφορετικών διατροφικών επιπέδων, η περιορισμένη ποσότητά τους στο αρχαιολογικό δείγμα και η σχετικά σημαντική ποικιλότητα στο μέσο όρο των διατροφικών εναλλακτικών δυσκολεύουν τη διάκριση μεταξύ ζωικής και χορτοφαγικής δίαιτας σε προϊστορικούς πληθυσμούς.

Επιπλέον πρόβλημα αποτελεί το ευρύ φάσμα της απόκλισης στις τιμές του εμπλουτισμού του άνθρακα και του αζώτου μεταξύ του ζώου και του μέσου όρου τροφής του με επείγουσα την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη περιβαλλοντικών και συνιστωσών φυσιολογίας (Bocherens and Drucker, 2003).

Η διαδικασία της παλαιοδιατροφικής ανάταξης είναι περίπλοκη καθότι τα βιολογικά συστήματα δυνητικά εισάγουν ισοτοπικές κλασματοποιήσεις που διαστρεβλώνουν την παλαιοδιατροφική πληροφορία. Το άζωτο αποτελεί σημαντικό στοιχείο μελέτης καθότι είναι μοναδικό σε πρωτεΐνη. Ένα περιβάλλον που περιορίζει το άζωτο υπονοεί και στοιχεία εξέλιξης ασθένειας κατά την εμφάνιση παθογόνων στοιχείων στα φυτά με σοβαρές επιπλοκές στην παλαιοδιατροφική έρευνα (Dale and Schoeller, 1999; Snoeijers et al., 2004).

Η παλαιοδιατροφική έρευνα είναι ερμηνεύσιμη μόνον όταν οι διαφορές στα τροφικά επίπεδα προέρχονται από διατροφή ειδών που είναι μονότονη ή ελεγχόμενη, πολύ δύσκολο να εκτιμηθεί στην αρχαιολογική έρευνα. Οι ευρέως κλίμακας γεωγραφικές και χρονικές διαφορές δεν εγγυώνται τέτοια αξιοπιστία (Katzenberg, 2008).

Διχοτομήσεις σε διατροφικά συστήματα του τύπου θαλάσσια-χερσαία διατροφή τίθενται υπό αμφισβήτηση, με εμφανή προτεραιότητα την ανάγκη περισσότερων στοιχείων για την περιβαλλοντική ποικιλομορφία στο σύστημα και έμφαση στην ενδοπληθυσμιακή και μεταξύ πληθυσμών ποικιλότητα. Η παλαιοδιατροφική μελέτη απαιτεί γνώση της ιστορίας της σοδειάς και της διαχείρισης της βοσκής.

Ένα πεδίο που πρέπει να ερευνάται είναι η σχέση της διατροφής με την εξέλιξη της νόσου και τη σύνθεση του κολλαγόνου. Η δομή και η μορφολογία του κολλαγόνου

αλλάζει σημαντικά από παθολογικές και καταστάσεις φυσιολογίας. Αυτά τα γεγονότα εκφράζονται σε κλινικό μοριακό και χημικό επίπεδο. Ισοτοπικές μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι παρά το γεγονός ότι το κολλαγόνο είναι σχετικά σταθερό μεταβολικά, μέρος του υφίσταται ταχεία σύνθεση και αποικοδόμηση κατά τη διάρκεια της ζωής του. Η σύνθεση ή η αποικοδόμηση σε μικρά μεταβολικά ενεργά κλάσματα κολλαγόνου είναι κριτικός παράγοντας σε πολλά νοσήματα. Μεταβολικές δυσλειτουργίες σε αυξημένο ρυθμό σύνθεσης ή φθίσης κολλαγόνου ενθαρρύνουν την πάχυνση δομικών μεμβρανών.

Προς επιβεβαίωση των επιπλοκών στην ερμηνεία της παλαιοδιατροφικής έρευνας στον Ελλαδικό χώρο, στις περισσότερες μελέτες σε διαφορετικά φυσικά και γεωγραφικά περιβάλλοντα φαίνεται ομοιογένεια διατροφικής συμπεριφοράς στη Νεολιθική και εποχή του Χαλκού, με κατανάλωση κυρίως C³ τροφής, φυτικής και ζωικής προέλευσης άνευ διακριτών ομάδων και απουσίας κατανάλωσης θαλάσσιας τροφής ακόμα και σε θέσεις παράλιες (Lagia, 2007; Papathanasiou, 2003; Petroutsas, 2010; Richards and Hedges, 2008; Richards and Vika, 2008; Sundstrom, 2009; Triantafyllou, 2008). Σε κάποιες από αυτές τις θέσεις ανιχνεύεται η παρουσία σημαντικής ποσότητας ζωικής πρωτεΐνης από κρέας σε ορισμένα άτομα του υπό μελέτη δείγματος (Sundstrom, 2009; Triantafyllou, 2008).

Νέες μελέτες εξελίσσουν την εγκαθιδρυμένη μεθοδολογία δειγματοληψίας από μετακρανιακά οστά δειγμάτων σε δείγματα από το πετρώδες οστό, ανατομική περιοχή με ελεγχόμενη επιμόλυνση και περιορισμένη αναδιοργάνωση οστού (Jørkov et al., 2009).

6.1.8.4. Το παλαιοδημογραφικό προφίλ των νοσολογικών ομάδων: η ασυμβατότητα των δεδομένων και η προβληματική στην έρευνα

Το δημογραφικό προφίλ και η σχέση των νοσολογικών ομάδων που διαγνώστηκαν με παράμετρο τη θνησιμότητα δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί σε επιδημιολογική κλίμακα στην παρούσα εργασία, παρά μόνον ως υπόθεση και με επισφαλή ερμηνεία που εισηγείται τάσεις της καμπύλης. Η μελέτη ομάδων με ποικιλομορφία γενετικών αποκλίσεων και περιστασιακές δραστικές αλλαγές του πληθυσμιακού μεγέθους περιπλέκει φαινόμενα ασθενειών, νοσηρότητας/θνησιμότητας και εκτίμησης δημογραφικών παραμέτρων, κυρίως στην προϊστορία (Chamberlain, 2009).

Στη μεθοδολογία της ερμηνείας ρυθμού γονιμότητας/νοσηρότητας/θνησιμότητας, με βασικό εργαλείο τον πίνακα ζωής (Hassan, 1981), η ενσωμάτωση της υπόθεσης για σταθερότητα του πληθυσμού επιτρέπει στον πίνακα ρυθμού θνησιμότητας να παράγει σημαντική σχέση, εξισορροπώντας το ρυθμό γονιμότητας και νοσηρότητας/θνησιμότητας,

ώστε να μην ανιχνεύεται ανάπτυξη ή μικρή ανάπτυξη. Η αρνητική σχέση μεταξύ γονιμότητας και νοσηρότητας/σχετικής θνησιμότητας των ενηλίκων γίνεται αυτόματη και παράγει σταθερά μοντέλα. Καθώς αυξάνει η μακροβιότητα, η γονιμότητα πρέπει να ελαττωθεί μαθηματικά για να διατηρήσει τον πρότυπο πληθυσμό από την αλλαγή. Δηλαδή σε σταθερά και στάσιμα κλειστά μοντέλα πινάκων ρυθμού θνησιμότητας, η προβλεπόμενη συσχέτιση γονιμότητας και νοσηρότητας/θνησιμότητας αποτελεί αμετάβλητο στοιχείο, αλλά ούτε ένα πραγματικό βιολογικό δεδομένο ούτε μία ασφαλή γενίκευση που δικαιώνει την εκτίμηση του ρυθμού γονιμότητας/νοσηρότητας/θνησιμότητας από δεδομένα πραγματικών πληθυσμών (Thomson and Neel, 1997).

Είναι αναμενόμενο ότι οι περιστασιακές πληθυσμιακές διακυμάνσεις ακυρώνουν την ισορροπία γονιμότητας/νοσηρότητας/θνησιμότητας σε βαθμό που δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί (Paine, 2000; Paine and Boldsen, 2002). Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, εγείρονται προβλήματα, όπως εάν προσάπτεται η αύξηση του πληθυσμού στην αυξημένη γονιμότητα ως ερμηνεία που συμπεραίνεται από το σταθερό μοντέλο το οποίο *a priori* δεν επιτρέπει καμμία αλλαγή στο ρυθμό γονιμότητας/νοσηρότητας/θνησιμότητας (Corruccini et al., 1989).

Η συμβατική θεωρία που υποστηρίζει ότι ο μεγάλος αριθμός νηπίων και παιδιών και εφήβων σε αρχαιολογικές συλλογές, όπως αναγνωρίστηκε στην παρούσα μελέτη, είναι ενδεικτικός υψηλού ρυθμού νοσηρότητας/θνησιμότητας έχει πλέον καταρριφθεί (Buikstra and Lagia, 2009; Corruccini et al., 1989). Το επικρατούν σχήμα συνδέει τον αριθμό των παιδιών με αύξηση ρυθμού γεννητικότητας η οποία έχει μεγαλύτερη επίπτωση σε κατανομή ηλικίας από ότι έχουν τα αποτελέσματα της θνησιμότητας. Έχει τεκμηριωθεί ότι εάν ο ρυθμός γεννητικότητας είναι σταθερός και της θνησιμότητας ποικίλλει, το άμεσο αποτέλεσμα στη δομή των ηλικιακών διαστημάτων είναι περιθωριακό, ενώ όταν ο ρυθμός γεννητικότητας παρουσιάζει διακυμάνσεις και το προσδοκώμενο ζώης είναι σταθερό, το αποτέλεσμα στην ηλικιακή κατανομή είναι σημαντικό (Corruccini, προσωπική επικοινωνία). Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι οι αρχαιολογικές συλλογές, ειδικά στην προϊστορία δεν αντανakλούν την πραγματική γονιμότητα/νοσηρότητα/θνησιμότητα συγκεκριμένων ηλικιακών ομάδων. Έως ότου ανεξάρτητα δεδομένα για αυτές τις δημογραφικές μεταβλητές ενσωματωθούν σε αρχαιολογικά δείγματα, τα προβλήματα που ανατέλλουν από τη μετανάστευση και τις πρακτικές αρχαιολογικών ομάδων θα συνεχίσουν να υπάρχουν καθιστώντας την παλαιοδημογραφική μελέτη και τη σχέση της με την παλαιοπαθολογία πεδίο σοβαρού σκεπτικισμού (Bocquet-Appel and Masset, 1982, 1985; Buikstra and Konigsberg, 1985; Buikstra and Lagia, 2009).

6.1.8.5. Διαγένεση: ένα πεδίο-πλαίσιο στη μελέτη των οστεολύσεων της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia*

Η παρούσα μελέτη τεκμηρίωσε την αναγκαιότητα της έρευνας των διαγενετικών διαδικασιών στην παλαιοπαθολογική μελέτη με αλληλοσυμπληρούμενες αναλυτικές μεθόδους. Όπως αποδείχθηκε, η ιστολογική διατήρηση δεν είναι συνάρτηση της διατήρησης όλου του οστού. Διαφορετικά οστά υφίστανται ιστομορφολογικές αλλοιώσεις σε διαφορετικούς ρυθμούς και αυτό εξαρτάται από το μέγεθος, την ηλικία, την πορότητα και το περιβάλλον της μικροπανίδας και μικροχλωρίδας. Αυτό σημαίνει ότι η ιστομορφολογική διαγένεση θα διαφέρει μεταξύ των ανατομικών περιοχών του οστού του ίδιου ατόμου. Επιπλέον, η πρωταρχική επιδρομή, ανάπτυξη και διασπορά μικροοργανισμών δια μέσου του ιστού σχετίζεται με φυσικούς και χημικούς παράγοντες εγγενείς στον ιστό, όπως ο βαθμός ορυκτοποίησης, η διαθεσιμότητα κατάλληλων επιφανειών και οι αποστάσεις μεταξύ αγγειακών διαύλων (Hanson and Buikstra, 1987; Karkanas et al., 2000; Weiner et al., 1993). Επιπρόσθετα, όπως αναφέρθηκε, η πειραματική μελέτη έδειξε ότι η ταφονομική κατάσταση του οστού αποτελεί κριτικό παράγοντα στη μελέτη των πρωτεϊνών του αίματος για περαιτέρω διαφορική διάγνωση.

6.1.9. Βιοπολιτισμικοί παράμετροι στο Ολόκαινο του Ελλαδικού χώρου: τα ευρήματα της μελέτης και οι αβεβαιότητες της βιοαρχαιολογικής έρευνας

Οι περιορισμοί που τίθενται στην οικοδόμηση ενός αξιόπιστου επιδημιολογικού προφίλ της πορώδους υπερόστωσης, των *cribra orbitalia* και των ενδοκρανιακών λύσεων, όπως αναλύθηκαν, φαίνεται να συνυπάρχουν σε παράλληλη θεώρηση με ανάλογες μελέτες και αβεβαιότητες της βιοαρχαιολογικής έρευνας, όπως διαμορφώνεται από νέα δεδομένα στον Ελλαδικό χώρο. Όπως αναφέρθηκε, σημαντική παράμετρο στη μελέτη της ανίχνευσης συγκεκριμένων νοσημάτων των προϊστορικών πληθυσμών αποτελεί το κεφάλαιο της έντονης και συνεχούς μετακίνησης ομάδων στην προϊστορία, όπως έχει τεκμηριωθεί και από τις γενετικές μελέτες απλότυπων και διεπιστημονικές μελέτες. Στον ευρύτερο Ελλαδικό χώρο, ιζηματολογικές αναλύσεις προέλευσης και χρήσης πρωτογενούς υλικού (Karkanas, 2001, 2002, 2006, 2007), πετρογραφικές και χημικές αναλύσεις κεραμικής (Κυριαζή, προσωπική επικοινωνία) και εργαλειοτεχνίας από αρχαιολογικές θέσεις για αναγνώριση πηγών προέλευσης, διακίνησης και δικτύων επικοινωνίας (Quinn et al., 2010) καθώς και μελέτες στροντίου για ανίχνευση εντοπιότητας ατόμων (Nafplioti, 2008, 2011) τεκμηριώνουν τα ήδη εγκαθιδρυθέντα στοιχεία γενετικής ροής και μίξεων

λόγω μετακινήσεων και ελέγχουν τις υποθέσεις εργασίας της παραδοσιακής αρχαιολογικής έρευνας. Η χαρτογράφηση του χώρου και της χρήσης πηγών αναδεικνύει την ποικιλότητα των πρώτων υλών, βιοτόπων και οικοσυστημάτων που χρησιμοποιούσαν οι προϊστορικές κοινωνίες στον Ελλαδικό χώρο.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, η βιοαρχαιολογική έρευνα στον Ελλαδικό χώρο δείχνει ότι η σχέση της τροφосуλλογής και κινητικότητας των μεσολιθικών ομάδων με τη γεωργική οικονομία και τη μόνιμη εγκατάσταση των νεολιθικών είναι περίπλοκη. Κάποιες πρώιμες κοινωνίες με μόνιμη εγκατάσταση δεν ήταν γεωργικές. Κάποιοι τροφосуλλέκτες εξειδικευμένοι σε ασυνήθιστα πλούσιες πρώτες πηγές και σε εξαιρετικά καλές περιβαλλοντικές και κλιματολογικές συνθήκες είναι δυνατόν να έχουν μόνιμη ή ημιμόνιμη εγκατάσταση ή/και εποχικές θέσεις μεταξύ χειμώνα και θέρους χωρίς να εξασκούν γεωργία. Μετακινούμενοι τροφосуλλέκτες δυνητικά παράγουν και αποθηκεύουν πλεόνασμα με τα άγρια είδη να συλλέγονται όλο το έτος ή να αποθηκεύονται (Kuijt, 2008). Περαιτέρω, για να αποφύγουν ελλείμματα σε αποθέματα άγριων φυτών προχωρούν σε εξειδίκευση με διαδικασίες (καύση, φύτευση, ύδρευση) με τις εποχές ανεπάρκειας να ποικίλουν σε τροφосуλλεκτικές κοινωνίες. Η επένδυση σε επιλεγμένα είδη αποτελεί παράγοντα κλειδί στο πρόβλημα.

Αντίθετα, κάποιοι νεολιθικοί πληθυσμοί μεταφέροντας σοδειά και ποίμνια ήταν πλέον κινητικοί από κάποιους μεσολιθικούς που αναγκάζονταν να προσαρμόζονται σε στατικές πηγές. Τέτοιου είδους αντεπεχείρημα τονίζει την συνθετότητα της μεσολιθικής, νεολιθικής και μετανεολιθικής περιόδου. Κάτω από το φως νέων δεδομένων διερωτώμεθα εάν η αρχέτυπη Νεολιθική είναι τόσο ευθεώς κατανοητή όπως δείχνει (Bailey, 2000). Στη σύγχρονη έρευνα η αποδόμηση του Νεολιθικού μοντέλου εγείρει ερωτήσεις ως προς το ερώτημα «τι είναι νεολιθικό» (Kotsakis, 2001).

Η συνεχιζόμενη έντονη συζήτηση γύρω από την κινητικότητα έχει «λασπωθεί» από την σύγκρουση διαφορετικών αναλυτικών επιπέδων. Δίνεται έμφαση στο ότι η μόνιμη εγκατάσταση, που θεωρείται στην παραδοσιακή αρχαιολογία το ορόσημο της Νεολιθικής, δεν αποκλείει καθημερινή ή εποχική κινητικότητα. Καμμία από τις ανασκαφείς θέσεις δεν δείχνει θετική ετήσια εγκατάσταση, αλλά πιθανά αυτό απλά αντανακλά και τη φύση των δεδομένων. Εκτός από αυτή την ανάλυση, είναι απαραίτητο να μελετηθούν τα περιβαλλοντικά δεδομένα ως στοιχεία ενδεικτικά για το πώς οι σχέσεις διατηρούντο μεταξύ των περιοχών, π.χ. η κοινωνική σημαντικότητα της κατανάλωσης και πώς αυτή πιθανά συνυπάρχει με την αφθονία υλών και την εκλεπτυσμένη κεραμική καθώς και με

γεγονότα γιορτής, ευρήματα που προέκυψαν από αρχαιοζωολογικές μελέτες (Halstead, 1984, 1989, 1996 a, b, 2005).

Σειρά βιοαρχαιολογικών ερευνών τεκμηριώνει την ποικιλομορφία στρατηγικών των προϊστορικών ομάδων στον Ελλαδικό χώρο. Στη Βόρειο Ελλάδα στην τελική Νεολιθική αποδείχθηκε ότι υπάρχει ποικιλομορφία εγκατάστασης στην περιοχή σε σχέση με εποχικότητα και μετακίνηση (Kotsakis, 2001). Τα απανθρακωμένα φυτικά κατάλοιπα σε στρώματα της ύστερης Νεολιθικής και της πρώιμης εποχής του Χαλκού μαρτυρούν ευρεία ποικιλία γεωργικών προϊόντων και άγριων εδάδιμων φυτών. Η ποικιλία των φυτικών πηγών διατροφής παρείχε ένα εξισορροπητικό μηχανισμό για την αντιμετώπιση περιστασιακής αποτυχίας στη σοδειά. Κάποια δημητριακά χρειάζονται χειμερινή βροχή και είναι δύσκολο να καλλιεργηθούν νότια όπου η θερινή βροχή συνεχιζόταν. Η παρατήρηση αυτή συζητείται σε σχέση με την προταθείσα για την Ελλάδα εγκατάσταση σε περιθωριακές περιοχές. Διάφορες θέσεις δείχνουν διαφοροποιήσεις σε καλλιέργεια στην ίδια θέση λόγω διαφορετικού τρόπου χρήσης της γης σε σχέση με τα φυτά και διαδικασίες αποθήκευσης, τεχνικές καλλιέργειας της γης, επεξεργασίας και προετοιμασίας για τροφή και απορριματικά λύματα (Valamoti, 2004, 2005, 2007).

Σε συνάρτηση με τα επιχειρήματα εποχικότητας με περαιτέρω κινητικότητα ή μη που απαιτεί αποθηκευτικές τακτικές από τις ομάδες, αρχαιοεнтоμολογικές και αρχαιοβοτανολογικές μελέτες σε θέση της ύστερης Χαλκοκρατίας στη νησιωτική Ελλάδα υποστηρίζουν ότι φυσικά εντομοκτόνα και εντομοαπωθητικά χρησιμοποιούνταν στους αποθηκευτικούς χώρους. Διάφοροι μέθοδοι εφαρμόζονταν όπως αεροστεγής αποθήκευση, χρήση φυτικών και ζωικών ουσιών, έλαια, μέταλλα και στάχτη για να ελέγξουν και να μειώσουν την αποθηκευτική απώλεια σε εποχές έλλειψης και υποδιαθεσιμότητας (Panagiotakopoulou et al., 1995), με προφανή επίδραση σε θέματα παρασιτογόνων λοιμώξεων στα άτομα.

Όμως η κινητικότητα των ομάδων δεν σχετίζεται μόνον με εποχικότητα και εκμετάλλευση των πρωτογενών πηγών προϊόντων για επιβίωση. Ένας καθοριστικός παράγοντας είναι η εγκαθίδρυση και διατήρηση ενός δικτύου κοινωνικών επαφών που παρέχει ροή πληροφορίας σε κοινωνικές ομάδες ευρείας διασποράς και λειτουργεί ως δίκτυο ασφαλείας σε εποχές ανεπάρκειας τοπικών πηγών πρωτογενών πόρων που σχετίζονται με χωροταξική και χρονική ποικιλομορφία σε διαθεσιμότητα πρώτων πηγών προϊόντων (Whallon, 2006; William et al., 2006).

Υπάρχουν εμπειρικά δεδομένα από αρχαιοζωολογικά κατάλοιπα σε νεολιθικές θέσεις όπου ο μεγάλος αριθμός νεαρών ζώων υποδηλώνει πρακτικές συμποσίων με

περαιτέρω υπερδραστηριοποίηση της γεωργικής εργασίας, πλεονάσματος υπερπαραγωγής και αποθήκευσης ως συμβολικό κεφάλαιο στην κοινωνική ανταγωνιστικότητα. Τα ζώα χρησιμοποιούνται και για κατανάλωση στα πλαίσια ευρέος δικτύου κοινωνικοποίησης. Η υπερπαραγωγή και αποθήκευση είναι αναμενόμενη σε περιβάλλοντα με έντονη εποχικότητα και μετακίνηση. Σε μελέτη αρχαιοζωολογικού υλικού από νεολιθικές θέσεις στη βόρειο Ελλάδα φαίνεται ανάλογο εποχικό εύρος (Halstead, 2005). Οι επαφές, ανταλλαγές και αλληλοεπιδράσεις στην Ελληνική προϊστορία συνέβαιναν σε πολλαπλά χωρικά επίπεδα με διαφορετικό προφίλ και συγκεκριμένες αρχαιολογικές υπογραφές.

Αυτά τα επιχειρήματα ενισχύονται από χαμηλές τιμές γύρης από κατηγορία σιτηρών και δημητριακών που πιθανά αποδεικνύουν στροφή από καλλιέργεια των αγρών σε πλέον ποιμενικές ενασχολήσεις με κύρια επικέντρωση στη θερινή βοσκή με εντατικοποίηση και επέκταση γεωργικών δραστηριοτήτων σε περιθωριακά υψίπεδα. Η μετακίνηση των ποιμνίων σε χειμαδιά άρχισε στη Μεσολιθική και πρόωμη Νεολιθική, ακολουθώντας εποχικές μετακινήσεις μεταξύ χαμηλών πεδιάδων μέσου υψομέτρου και ορεινών περιοχών για την εύρεση άγριων φυτών και ζωικών πηγών.

Η επιλογή της ποιμενικής οικονομίας σε σχέση με την τοπική ανεπάρκεια των χερσαίων πηγών πρώτων υλών και την εκμετάλλευση των δασών στις άριστες κλιματικές συνθήκες ή η απουσία κτηνοτροφικών δραστηριοτήτων λόγω της πυκνής δασώδους βλάστησης ανά περιοχή, με εναλλαγές μικτής οικονομίας, έχει τεκμηριωθεί και από μελέτες βοτανολογικών ευρημάτων (Valamoti, 2004, 2005, 2007) και φυτολίθων (Tsartsidou, 2009) στη βόρειο Ελλάδα.

Περαιτέρω παλαιοβοτανολογικά, ανθρακολογικά και στρωματογραφικά δεδομένα δείχνουν επεισόδια αποψίλωσης σε κάποιες θέσεις και επιδρομή πρωτοπόρων νέων φυτικών ειδών σε αντίθεση με αδιατάρακτο περιβάλλον σε άλλες περιοχές. Μελέτες ανθρακολογικές, σε απόλυτη συμφωνία με τα παλυνολογικά δεδομένα, σε θέσεις της τελικής Νεολιθικής (6500-6000 π.σ.) στη βόρειο Ελλάδα και σε διαφορετικά περιβάλλοντα (λιμναία και χαμηλού υψομέτρου πλησίον της ακτής) δείχνουν τις διαφορές λόγω διαφορετικού υψομέτρου, φυσιογνωμίας τοπίου και κλιματικών συνθηκών, την ελάχιστη επίδραση των ομάδων στη βλάστηση, την υποστηρικτική διαχείριση των δασών καθώς και τις πρακτικές γεωργίας και βοσκής που δεν θα διατάρασσαν το περιβάλλον (Ntinou and Badal, 2000).

Αντίθετα, σε άλλες θέσεις πιθανά τα οικόσιτα φυτοφάγα έπαιξαν κριτικό ρόλο στην αποδόμηση του εδάφους και της χλωρίδας σε ευαίσθητα υπομεσογειακά δασικά οικοσυστήματα. Η μετακίνηση για βοσκή ήταν και η αιτία και το αποτέλεσμα των

οικολογικών αλλαγών που ενεργοποίησε. Η μετακίνηση των οικόσιτων ποιμνίων σε υψηλότερα βοσκοτόπια πιθανά οφείλεται στην ξηρασία και στη φτωχή βλάστηση των ζωνών χαμηλού υψομέτρου.

Έρευνες σε νεολιθικές θέσεις της Ελλάδος καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι αντιθέσεις στα οικιστικά μοντέλα μόνιμης ή μη εγκατάστασης και μετακινήσεων μεταξύ των υγρών και ψυχρών περιοχών και της νοτιοανατολικής ξηράς ζώνης φαίνεται να σχετίζονται με το κλίμα και τη βλάστηση. Συγκεκριμένα, υποστηρίζεται ότι τα εύφορα εδάφη της ανατολικής Θεσσαλίας ήταν πλούσια υδροδοτούμενα για να υποστηρίξουν ένα πυκνό δίκτυο γεωργικών κοινοτήτων στο διάστημα της πρώιμης έως την τελική Νεολιθική. Σε αντίθεση, στο ξηρό νοτιοανατολικό τμήμα οι κοινότητες της πρώιμης και μέσης Νεολιθικής εξαρτώνταν από πηγές νερού και πιθανά η στροφή στην τελική Νεολιθική προς σπήλαια και η κατοίκηση σε νησιά δείχνει ποικιλότητα στις πρώτες πηγές και εντατικοποίηση της βοσκής που συνεχίστηκε στην τελική Νεολιθική με τη διασπορά μικρών θέσεων σε χαμηλά υψίπεδα (Mats, 2007).

Υποστηρίζεται ότι στη νότιο Ελλάδα έλαβαν χώρα δύο κύριες στροφές στην πρωτογενή οικονομία στη Νεολιθική. Στην πρώιμη και μέση Νεολιθική, με παρουσία κοινοτήτων σε περιοχές με εγγυημένη συνεχή πρόσβαση σε νερό και σταθερά υγρά και εποχιακά εδάφη που πλημμυρίζουν ώστε να υποστηρίξουν ευρεία παραγωγή, αναπτύσσεται αγροτική οικονομία που επικεντρώνεται σε οργώσιμη γεωργία (Mats, 2004). Η πρώτη οικονομική στροφή συνέβη στο τέλος της μέσης και αρχής της ύστερης Νεολιθικής περιόδου με κατοίκηση σε υψηλού υψομέτρου σπήλαια και νησιά με στοιχεία εντατικοποίησης της κτηνοτροφίας και σαφή μείωση των γεωργικών δραστηριοτήτων στις πεδινές περιοχές. Η δεύτερη αλλαγή επιτελέστηκε στην τελική Νεολιθική και πρώιμη Χαλκοκρατία, όπου διαφαίνεται διασπορά γεωργικών εγκαταστάσεων σε υψίπεδα με ξηρό κλίμα και επέκταση σε όργωμα και εντατική κτηνοτροφία. Το τελευταίο στάδιο είναι πλέον εμφανές στη νότιο Ελλάδα που αναπτύσσει μεγάλες εκτάσεις με ανοιχτή βλάστηση και ορεινό ανάγλυφο και σχετική απουσία πλούσιων και επαρκώς αρδευόμενων εδαφών.

Έρευνες υποστηρίζουν ότι πριν την πρώιμη Χαλκοκρατία παρατηρείται επέκταση της γεωργίας στον Ελλαδικό χώρο με τα δεδομένα να εισηγούνται ένα χρονολογικό διαχωρισμό μεταξύ των κύριων συνιστωσών του μοντέλου της εξάπλωσης των δευτερογενών προϊόντων. Μελέτες προτείνουν ότι ο συνδυασμός κτηνοτροφίας και καλλιέργειας που εναρμονίζεται στο περιβάλλον στο κλίμα της νοτιοανατολικής περιοχής επέτρεψε την εκμετάλλευση του χώρου με σημαντικό ρόλο στην έκταση των οικισμών και ανταλλαγών στην τελική Νεολιθική και πρώιμη Χαλκοκρατία (Mats, 2004, 2007).

Δεδομένα από έρευνες σε δίπτυχα σύγχρονων θέσεων Νεολιθικής στη νότια Ελλάδα δείχνουν ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας και διαφοροποίησης σε διαχείριση πρώτων υλών και πηγών, πρότυπα μετακίνησης και κοινωνικο-οικονομικών δομών, διατροφικών συμπεριφορών και επιλεκτικών στρατηγικών (Karkanas, 2006; Καζνέση και Κατσαρού, 2003; Κονταξή και Στραβοπόδη, 2003; Στραβοπόδη και Κονταξή, 1995). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι, από στοιχεία σε ορισμένες νεολιθικές θέσεις του Ελλαδικού χώρου, η αξιοπαρατήρητη ποσότητα θραυσματοποίησης οστών ζώων κυρίως από ελαφοειδή (Τρανταλίδου, προσωπική επικοινωνία) για εξαγωγή του μυελού, πιθανά αποτελεί ένδειξη διατροφικής επιλογής ως πρωτεϊνούχου τροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνες, πρακτική που με σημαντικότητα συχνότητας χαρακτηρίζει παραδοσιακά τις κοινωνίες της παλαιολιθικής περιόδου. Αυτή η διαπίστωση «μη συμβατής» συμπεριφοράς στη Νεολιθική ενισχύει τη θεωρία που ενσωματώνει ως παράμετρο το απρόβλεπτο του πειραματισμού και της ποικιλομορφίας του ανθρώπινου παράγοντα που δεν είναι με ακρίβεια αναγνώσιμες μεταβλητές στο αρχαιολογικό αρχείο.

Χρήση χώρου, κλιματικά σήματα και μετακίνηση είναι πιθανά ευκολότερο να αποκαλυφθούν σε περιθωριακές περιοχές, όπως τα υψίπεδα. Η σχέση μεταξύ της χρήσης γης και αγρονομικής κοινωνίας είναι πολύ σύνθετη. Βελτιωμένο κλίμα, π.χ. θερμά καλοκαίρια, μέτρια υγρασία και μακρά εποχικότητα ευνοούν την καλλιέργεια και σοδειά ειδικά σε περιθωριακά υψίπεδα. Αντίθετα, δριμυιές κλιματικές συνθήκες αποδιοργανώνουν την καλλιέργεια και αλλάζουν το μοντέλο χρήσης γης με στροφή σε εκτεταμένη κτηνοτροφία και επέκταση των λειμώνων, όπως τεκμηριώνεται στα παλυνολογικά διαγράμματα. Είναι αυτονόητο ότι το σήμα της ανθρώπινης επίδρασης σε παλυνολογικές αναλύσεις πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή. Η ανάγνωση μίας φάσης επέκτασης στην παλυνολογική ανάλυση πιθανά σημαίνει καλλιέργεια (εντατικοποίηση γεωργίας) ή αυξανόμενη βοσκή και επέκταση της χρήσης γης σε περιθωριακά περιβάλλοντα. Χειροτέρευση του κλίματος οδηγεί πιθανά σε εγκατάλειψη της θέσης ή αλλαγή στη χρήση προς ζωική παραγωγή. Σε περιθωριακές περιοχές εγκατάστασης υποστηρίζεται ότι η εξέλιξη των αγροτικών κοινωνιών γίνεται βαθμιαία εξαρτώμενη από την λειτουργικότητα και αλληλοεπίδραση του τεχνολογικού και κοινωνικού συνόλου και την οικολογική φέρουσα χωρητικότητα (carrying capacity) με θεμελιώδη παράμετρο το κλίμα. Στην εποχή του Χαλκού, που θεωρητικά θεωρείται αναγνωρίσιμη σε δομές, σε πρόσφατη έρευνα σε θέση της Μέσης Ανατολής στοιχεία δείχνουν ότι τα οικιστικά πρότυπα παρουσιάζουν τυχαία κατανομή με διαφοροποιημένα φυσιογραφικά

χαρακτηριστικά σε ομάδες και κατά περίπτωση άμεση εξάρτηση από περιβαλλοντικές παραμέτρους (Winter-Livneh et al., 2010).

Στην περίοδο τελική Νεολιθική-πρώιμη και μέση Χαλκοκρατία, διακοπές, αναστροφές και τοπικές διαφοροποιήσεις οικονομικής ιδιαιτερότητας είναι αναμενόμενες (Andreou et al., 1996). Ήδη από την τελική Νεολιθική και πρώιμη Χαλκοκρατία στον Ελλαδικό χώρο υπάρχουν ενδείξεις ελέγχου του γεωργικού πλεονάσματος, εργασίας και ανταλλαγών. Η οικιακή οικονομία εξαρτώμενη από το ατομικό νοικοκυριό στην πρώιμη και μέση Νεολιθική εξελίσσεται στην εξάρτηση από ευρεία κοινωνική ομάδα με συσσώρευση υλών και με τους ανάλογους κοινωνικο-οικονομικούς μηχανισμούς (Halstead, 2005).

Η ποικιλότητα στην μορφολογία των προϊστορικών δομών, λειτουργιών και μηχανισμών στον ευρύτερο Ελλαδικό χώρο πρέπει να θεωρηθεί όχι ως μία υπεραπλουστευμένη αντανάκλαση διαφορετικών πρακτικών αλλά μάλλον ως μεταλλαγές του ίδιου βασικού προτύπου (Kotsakis, 2001).

Η σύγχρονη έρευνα στον Ελλαδικό χώρο δείχνει ότι δεν έχει καθορισθεί ένα σαφές βιοπεριβαλλοντικό όριο που διαχωρίζει τις κλιματικές αλλαγές στο Ολόκαινο με περιβαλλοντικά επεισόδια από αυτές που συνετελέσθηκαν και με την επέμβαση του ανθρώπινου παράγοντα. Αυτή η *mélange* αποτελεί και το θερμό πεδίο αντεγκλίσεων σχετικά με περιβαλλοντικές ή/και ανθρωπογενείς μεταβλητές στο επιδημιολογικό προφίλ των προϊστορικών κοινωνιών και σε σχέση με χλωριδικά οικοσυστήματα, ποτάμια πλημμυρικά φαινόμενα και λιμναίες αποθέσεις. Η προσομοίωση *multiproxy* μοντέλων με ενσωμάτωση παλαιοκλιματικών αρχείων και μικροανθρακολογικών στοιχείων σε σύνθεση με λιμναία και σπηλαιώδη ισότοπα και παλυνολογικές αναλύσεις με επίπεδο ανάλυσης μικρο-περιοχές συνιστά το πλαίσιο μέσα στο οποίο ερμηνεύεται το επιδημιολογικό προφίλ της προϊστορίας στον Ελλαδικό χώρο και σε άρρηκτη συμπίεση με τα παλαιογενετικά δεδομένα. Η συνθετότητα των κοινωνικών δομών στην προϊστορική Ελλάδα συνθέτει ένα διαφορετικό επίπεδο ανάλυσης το οποίο οφείλει να υποστηρίζει σε παράλληλη ανάπτυξη τα βιοπεριβαλλοντικά παράγωγα από την τρέχουσα έρευνα.

Στο προαναφερόμενο πλαίσιο, σχετικά με το τρίπτυχο κινητικότητα, μόνιμη εγκατάσταση και κοινωνικο-οικονομική λειτουργικότητα, ως μεταβλητές της επιδημιολογικής ταυτότητας των υπό μελέτη πληθυσμών, η γεωγραφική διαφορά στον αριθμό προϊστορικών θέσεων του Ελλαδικού χώρου, εκτός του ότι κατά περίπτωση πιθανά αποτελεί ένδειξη για εγκατάλειψη της θέσης λόγω οικονομικών πρακτικών ή τοπικό φαινόμενο που αποδίδεται σε πληθυσμιακή ύφεση, αντικατροπτίζει και άλλα γεγονότα.

Σειρά ραδιοχρονολογήσεων από σπήλαια στον Ελλαδικό χώρο δείχνει ένα χρονολογικό κενό μεταξύ μεσολιθικών και νεολιθικών στρωμάτων. Μικρομορφολογικές μελέτες σε σπήλαια του Ελλαδικού χώρου υποστηρίζουν ότι υπάρχει μία στρωματογραφική ασυνέχεια μεταξύ της τελικής Μεσολιθικής και της απαρχής της Νεολιθικής στη Θεσσαλία και στην Πελοπόννησο που σχετίζεται με κλιματική αλλαγή. Νέα δεδομένα από AMS χρονολογήσεις έδειξαν σημαντικές ταφονομικές διαταράξεις των σπηλαιωδών αποθέσεων ανθρωπογενούς αιτίας και γεωμορφολογικά επεισόδια, που δημιούργησαν χρονικά κενά στις δευτερογενείς αποθέσεις (Mlekuž et al., 2008). Επιπλέον, τα κενά στο χρονολογικό και στρωματογραφικό συνεχές δεν αντανακλούν, πέρα από τις υπάρχουσες ιζηματολογικές αναταράξεις, απαραίτητα δημογραφικές διασπάσεις και μειώσεις πληθυσμού αλλά πιθανά σχετίζονται με διαφορετικά πρότυπα μετακίνησης και αλλαγής χρήσης θέσης (Zangger, 1991).

Περαιτέρω, ανοιχτό ζήτημα στην έρευνα παραμένει η πραγματική αποδοτικότητα της γεωργίας ως παράγοντας επιλογής οικονομικών πρακτικών των προϊστορικών κοινωνιών. Η γεωργία παράγει περισσότερη τροφή ανά επιφάνεια, αλλά λιγότερη ανά μονάδα εργατοώρας. Εάν ο πληθυσμός αυξηθεί και η παραγωγικότητα του τύπου έλθει σε ύφεση, εναλλακτική λύση είναι η κτηνοτροφία και άλλοι συνδυασμοί. Είναι η γεωργία πλέον συμφέρουσα από την τροφосуλλογή, δηλαδή αν διπλασιαστεί η εισροή εργασίας τουλάχιστον θα διπλασιασθεί ανάλογα η παραγωγή και απόδοση του προϊόντος; Εμπειρικά δεδομένα δείχνουν όχι πάντοτε. Φαίνεται ότι η ανταποδοτική ανταλλαγή της γεωργικής παραγωγής έχει σημασία εάν αξιολογηθεί η διαφορά της αποδοτικότητας μεταξύ της τροφής ανά μονάδα έκτασης και εργατοώρας. Η έκταση του χωροθώκου σε σχέση με το πληθυσμιακό μέγεθος και την αναλογία ανά άτομο καθορίζουν την επιλογή μεταξύ τροφосуλλεκτικής και γεωργικής διαδικασίας ή/και μικτών μορφών, συχνά με βάση τα παράγωγα προϊόντα απόδοσης-οφέλους και κόστους.

Σε αυτό το πλαίσιο, το επιχείρημα της έλλειψης ζωικής πρωτεΐνης στη νεολιθική Ελλάδα, ως αιτία διατροφικών αναιμιών και κυρίως της σιδηροπενικής αναιμίας, θεωρείται υπεραπλούστευση. Σε συνδυασμό με τη γενετική της διατροφής που προαναφέρθηκε, οι διατροφικές απαιτήσεις εξαρτώνται και από την κατανάλωση ενέργειας που επακόλουθα σχετίζεται με το επίπεδο ενεργητικότητας και το βασικό ρυθμό μεταβολικών λειτουργιών. Μελέτες σε προνεολιθικούς και νεολιθικούς πληθυσμούς δείχνουν ότι η ανεπάρκεια πρωτεΐνης ως γενικευμένο φαινόμενο θα ήταν σπάνια εφόσον δεν υπήρχε χρόνια ενεργειακή ανεπάρκεια, δηλαδή εάν η μάζα σε σχέση με το ύψος δεν έδειχνε χαμηλή τιμή ακόμη και σε άτομα μετρίου ή χαμηλού ύψους. Ως εκ τούτου, η

πιθανή αναιμία δεν είναι δυνατόν να αναγνωρισθεί ως σιδηροπενική αναιμία αλλά άλλης αιτίας, πιθανά με πλέον σύνθετη αιτιοπαθογένεια (Ulijaszek, 1991).

Αυτή η θεωρητική προοπτική προσέγγισης φαίνεται να εναρμονίζεται με τα δεδομένα που προκύπτουν για τις επιλεκτικές στρατηγικές των κοινωνιών στην προϊστορία του Ελλαδικού χώρου που πιθανά σφράγισαν την επικράτηση ή μη συγκεκριμένων νοσημάτων και πιθανών ενδημικών κύκλων επεισοδίων. Τα οικιστικά και κοινωνικο-οικονομικά πρότυπα των μεσολιθικών κυνηγών-τροφοσυλλεκτών και των νεολιθικών και μετανεολιθικών γεωργών και οι συνανήκουσες δομές είναι ελαστικά και δυναμικά στοιχεία. Η εξέλιξη σε στάδια οικονομικής παραγωγής από τροφοσυλλογή σε γεωργία με συνεπαγόμενη επίδραση στη υγεία των προϊστορικών κοινωνιών είναι σύνθετη και σε μεγάλο βαθμό απρόβλεπτη. Όπως διαφαίνεται, ο ανθρώπινος παράγοντας και ο βαθμός της επιτυχίας των επιλογών που καθορίζεται από αυτόν, συχνά με πιθανή τυχαιότητα, έχουν πλέον ενταχθεί στη βιοαρχαιολογική ερμηνεία ως παράμετροι μικροεξελικτικών διαδικασιών, επιχείρημα που υποστηρίζεται και από την παλαιοβοτανολογική έρευνα σε προϊστορικές θέσεις του Ελλαδικού χώρου (Κοτζαμάνη, 2010) αλλά και περιοχών του Παλαιού Κόσμου (Zohary and Hopf, 2000). Μία εναλλακτική από τη συμβατική σκέψη προσέγγιση τονίζει τη σημαντικότητα του ανθρώπινου παράγοντα στην διαδικασία της φυσικής επιλογής και εξημέρωσης της σοδειάς βασιζόμενη σε διατροφική αξία (Zohar et al., 2007). Μετά από επιλογή με μακρά πειραματική δοκιμή και σφάλματα αναδείχθηκε ένα διατροφικής αξίας ανώτερο εξημερωμένο είδος ανάμεσα στα επιλεγμένα φυτά-ιδρυτές (founder crops) της νεολιθικής γεωργίας. Εντοπίστηκαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ελεύθερης τρυπτοφάνης σε καλλιεργήσιμες σοδειές σε σύγκριση με τον άγριο πρόγονό του (*Cicer reticulatum*). Υποστηρίζεται το επιχείρημα ότι αυτό το διατροφικό γεγονός πιθανά αποτελεί μία από τις εξηγήσεις στη απόφαση των πρώτων γεωργών να επιλέξουν αυτά τα σπάνια είδη και να αγωνίζονται να διατηρήσουν σε εξημέρωση αυτό το αγρονομικά πολύπλοκο είδος φυτού (Zohar et al., 2007).

Η αντοχή, ελαστικότητα, επιμονή, ο πειραματισμός των προϊστορικών κοινωνιών και η διαχείριση του φυσικού περιβάλλοντος σε διαφορετικά γεωμορφολογικά υπόβαθρα αποτελούν κριτικούς παράγοντες για το μωσαϊκό χαρακτήρα της βιοπολιτισμικής δομής τους και για το ευρύ φάσμα αλληλοεπιδράσεων ομάδων, όπου η κάθε μία έχει το δικό της πακέτο. Εκτός του γεγονότος ότι πολύτιμη πληροφορία κρύβεται σε σύντομης χρήσης θέσεις, η έρευνα οφείλει να εστιάσει σε μικροκλίμακες στην ποικιλομορφία αυτής της «μετάβασης» με στοιχεία προσπάθειας αναδόμησης του βιοκοινωνικού προφίλ του φορέα

μέσα από πειραματισμό με λάθη και τυχειότητα μεταβολών (Bogaard, 2004; Kotsakis, 2001) που πιθανά «αποφασίζουν» για την κατάσταση της υγείας των κοινωνιών.

Παρά το γεγονός ότι η τυχειότητα του ανθρώπινου παράγοντα δεν είναι εφικτό να αναγνωσθεί, μέσα από μαθηματικά μοντέλα πληθυσμιακής δυναμικής έχει προταθεί ότι, σε περιόδους μετακινήσεων, το τυχαίο βάδισμα των ατόμων που έχει ως επακόλουθο τη διασπορά του πληθυσμού μπορεί να είναι ανισοτροπικό, ένα μοντέλο που επιτρέπει την χωροταξική ποικιλομορφία της ανθρώπινης κινητικότητας, διάχυσης (diffusivity) και της φέρουσας χωρητικότητας (carrying capacity) (Galop et al., 2009), με συνακόλουθες προσαρμοστικές βιοπολιτισμικές επιλογές που καθόρισαν το επιδημιολογικό προφίλ. Τα δίκτυα των βιολογικών, περιβαλλοντικών και κοινωνικοπολιτισμικών συνιστωσών πρέπει να αναζητηθούν μεταξύ «τύχης» και «αναγκαιότητας» ως βάσεις της βιολογίας συστημάτων, οικοσυστημάτων και πρωτίστως της συστημικής επιδημιολογίας.

Το πλαίσιο των ποιοτικών μη σταθερών παραμέτρων που αναλύθηκαν στην παρούσα εργασία σημαντικά περιορίζει την αξιόπιστη επιδημιολογική ερμηνευτική σύνθεση, διαδικασία που εξ ορισμού στηρίζεται σε ταυτολογική-αυτοαναφορική συλλογιστική (circular reasoning) αφού ενοποιεί και κατηγορίες που είναι προς απόδειξη. Η παρούσα έρευνα εισηγείται την αναγκαιότητα στροφής στις νέες αναλυτικές μεθόδους που εφαρμόστηκαν, με περαιτέρω μοριακή και βιοχημική ανάλυση, που πρωτίστως επαναθεωρούν και δομούν το κλινικό προφίλ των νοσολογικών ομάδων για αξιόπιστη παλαιοεπιδημιολογική μελέτη, σε σύνθεση με την εντατικοποίηση της εξελισσόμενης βιοαρχαιολογικής έρευνας σε διεπιστημονικό επίπεδο.

6.1.10. Στροφή της παλαιοπαθολογικής έρευνας σε νέες αναλυτικές μεθόδους

Σε συνάρτηση με τις νέες μεθόδους που περιγράφηκαν, περαιτέρω έρευνες επικεντρώνονται στην αναγνώριση αιματολογικών πρωτεϊνών στο αρχαίο οστό και διαφωτίζουν το γενετικό προφίλ της τάσης των ατόμων να ασθενήσουν. Επιπρόσθετα, για την ανίχνευση των κυτταρικών μορίων του σιδήρου στον αιμοποιητικό μυελό των οστών, εφαρμόζονται διαφορετικές αναλυτικές αλληλοσυμπληρούμενες φασματοσκοπικές μέθοδοι όπως, οπτική απορρόφηση (optical absorption), φασματοκοπία κατά Mössbauer (Mössbauer spectrometry), ESR. Σε αναλύσεις αρχαίου οστού αποκαλύφθηκε και μετρήθηκε μικρή ποσότητα μη αιμικού σιδήρου (high-spin iron III storage component-ferritin). Επίσης ανιχνεύθηκε και συστατικό Fe^{2+} σιδήρου που αποδόθηκε στη μιτοχονδριακή αποθήκη σιδήρου (Cattaneo et al., 1995; Jumpertz, 2004). Σε μελέτη σκελετικών δειγμάτων ανιχνεύθηκαν απολιθωποιημένα δρεπανοκύτταρα στο μυελό των

οστών ενός ατόμου με χρήση σάρωσης ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (Maat and Baig, 2006). Πρόσφατη μελέτη με εφαρμογή φασματοσκοπίας (Mass Spectroscopy) ανίχνευσε υπολείμματα τετρακυκλίνης σε αρχαίο οστό, πιθανά αιτία αναιμικού επεισοδίου (Armelagos et al., 2010).

Διαγενετικές παράμετροι που ποσοτικοποιούν την ταφονομική αλλοίωση του οστού και κυρίως την πορότητα αναγνωρίζονται με εφαρμογή φασματοσκοπικών μεθόδων (particle-induced x-ray emission, particle-induced γ -ray emission, coupled with energy dispersive x-ray-EDX, electron microprobe, x-ray diffraction, infrared spectroscopy, TEM/EDX, CT και MRI), αλληλοσυμπληρούμενων με τη μικροσκοπική εξέταση (Exner et al., 2004; Καλονάκης, 2007; Marinkovic et al., 2003; Weiner et al., 1993).

Την τελευταία δεκαετία, εκτός από τις μοριακές αναλύσεις για ανίχνευση παθολογικών γονιδίων, κυρίως γενετικών αναιμιών (Faerman et al., 2000), η έρευνα έχει στραφεί στη λιγότερο συχνά εφαρμοζόμενη ομάδα των μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών, και σε συνδυασμό με ιστολογικές αναλύσεις, μέσα στο πλαίσιο της προβληματικής σε μελέτες κολλαγόνου και αρχαίου DNA (Evison et al, 2000; Evison, 2001), της ωρίμανσης, αλλαγής και διατήρησής του σε διαδικασίες οστικών παθολογικών δυσλειτουργιών. Με νέες τεχνικές εξάγονται εξωκυτταρικές πρωτεΐνες από αρχαίο οστό, ενώ κάποιες έχουν ταυτισθεί όπως, η οστεονεκτίνη (osteonectin), η οστεοποντίνη (osteopontin) και η αλκαλική φωσφατάση. Σε πρόσφατη μελέτη προϊστορικών δειγμάτων το 16% από τα σημεία της ανιχνευθείσης πρωτεΐνης σε οδοντικό δείγμα εντοπίσθηκε και στο οστό. Ο συνδυασμός ιστολογικής, μοριακής και βιοχημικής μελέτης δίνει αξιόπιστα δεδομένα στην παλαιοπαθολογία (Schmidt-Schultz and Schultz, 2004, 2007; Schultz et al, 2007).

Βιοχημικές αναλύσεις σε υλικό προνεολιθικής, Νεολιθικής και νεώτερης εποχής από διαφορετικές περιοχές στη Γερμανία και Ιορδανία διαχώρισαν δια ηλεκτροφόρησης πρωτεΐνες μεσοκυττάριας ουσίας. Ταυτίσθηκαν μόρια που προέρχονται από κολλαγονούχες πρωτεΐνες (κολλαγόνο τύπου I), από τη μη κολλαγονούχο ομάδα (οστεονεκτίνη) και από το ανοσοποιητικό σύστημα (ανοσογλοβίνη G), με χρήση συγκεκριμένων αντισωμάτων. Στη συγκριτική μελέτη του περιεχομένου σε ανοσογλοβίνη G σε 5 παιδιά προϊστορικής περιόδου, εντοπίσθηκε χαμηλότερη περιεκτικότητα σε ένα παιδί που υπέφερε από χρόνια σκωρβούτο που είχε διαγνωσθεί και από την ιστολογική εξέταση. Πιθανά το χρόνια σκωρβούτο προκάλεσε δευτερογενή ανοσοανεπάρκεια (Schmidt-Schultz and Schultz, 2004).

Περίληψη

Η υπόθεση εργασίας που υποστηρίζει ότι η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* αποτελούν μορφολογικά σύνδρομα με ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας και πολυπαραγοντικής αιτιοπαθογένειας επιβεβαιώνεται σε ικανοποιητικό βαθμό. Επιπρόσθετα, επιτυχώς ελέγχεται η αδυναμία του μοντέλου που εισηγείται γενικευμένες διατροφικές διαταραχές, με την σιδηροπενική αναιμία ως αιτία των συνδρόμων κατά την Νεολιθική περίοδο, ενώ παρέχονται σημαντικά δεδομένα που αναθεωρούν την αξιοπιστία της τρέχουσας μεθοδολογίας απαιτώντας στροφή σε ερμηνευτικά σχήματα.

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή των νέων αναλυτικών μεθόδων υπονοούν καλό επίπεδο υγείας των συγκεκριμένων προϊστορικών κοινωνιών του Ελλαδικού χώρου, με ελάχιστες περιπτώσεις αναιμικών φαινομένων, σκορβούτου και άνευ στοιχείων διατροφικών νοσημάτων, μέσα στα πλαίσια των περιορισμών που επιβάλλει η μονομερής ανάλυση αρχαίου οστού. Με ευρύτερη αποδοχή ότι κάποια άτομα υπήρξαν αναιμικά ασυμπτωματικά και μη ανιχνεύσιμα στον οστίτη ιστό, η πορώδης υπερόστωση, όπως ορίζεται με χαρακτηριστικό την υπερπλασία της διπλής, παραπέμπει σε πιθανή γενετική αναιμία που ενισχύεται από το γεγονός ότι εντοπίστηκε σε ελώδη θέση. Εν τούτοις, καθόσον το δίπτυχο της εξελικτικής πίεσης ελονοσίας-αναιμίας δεν λειτουργεί με τον αναμενόμενο μηχανισμό σε όλα τα άτομα, άλλες αναιμίες με υπερπλασία διπλής, όπως σιδηροβλαστικές, μεγαλοβλαστικές, αιμολυτικές, ή από δηλητηρίαση με μόλυβδο που εμπεριέχεται σε κεραμικά εγκλείσματα, τετραλογία Fallot ή πνευμονική ατρησία συνιστούν πιθανή διαφορική διάγνωση.

Τα αποτελέσματα για την κλινική και επιδημιολογική/ενδημική εικόνα της σιδηροπενικής αναιμίας ως αιτίας της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* στο αρχαίο οστό, όπως υποστηρίζεται από πολλούς ερευνητές, με ή άνευ υπερτροφίας της διπλής, δεν επιτρέπουν τη διάγνωση των οστεολύσεων ως διατροφικών αναιμιών, αλλά είναι αναμενόμενο ότι πιθανά κάποια άτομα υπήρξαν σιδηροπενικά. Η υποθετική παρουσία αναιμικών φαινομένων άνευ υπερτροφίας της διπλής πιθανά αποτελεί χρόνια αναιμία φλεγμονής σε ήπιο βαθμό, διάγνωση που εναρμονίζεται και με τα δεδομένα των φλεγμονών που διαγνώστηκαν. Περαιτέρω, συχνά η πορότητα της έξω τράπεζας φαίνεται ότι αποτελεί το τελικό στάδιο ανάπτυξης νέου οστού με επιτυχή επουλωτική διαδικασία πιθανά από φλεγμονές. Το σκορβούτο, το οποίο και σε σοβαρή μορφή, εμφανίζει οργανωμένα επίπεδα επούλωσης άνευ συστημικής εικόνας, και εξελίσσεται είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυσμό με πιθανή ήπια αναιμία ή/και μηνιγγίτιδα σε ελάχιστα

άτομα, σαφώς δεν προσλαμβάνει επιδημικό χαρακτήρα διατροφικής αιτιοπαθογένειας στη Νεολιθική και μετανεολιθική περίοδο με την απαρχή και ενατικοποίηση της γωργικής οικονομίας. Σαφείς επουλωτικές διεργασίες, σε πολλά δείγματα σε στάδια οργάνωσης, επιτρέπουν την υπόθεση που προτείνει καλές ανοσοποιητικές αντιδράσεις και οστεογενετικούς μηχανισμούς ανάπτυξης οστού των υπό μελέτη προϊστορικών πληθυσμών.

Ο σημαντικός αριθμός ατόμων με λοιμώξεις και διάφορες κατηγορίες φλεγμονών σε επουλωτική διαδικασία, ανεξαρτήτως χρονολογίας αλλά σε σχέση με το φυσικό περιβάλλον και με διαφορετικές οικονομικές συνθήκες, υπονοεί έκθεση σε παθογόνους παράγοντες από οικιακές δραστηριότητες και μικροκλιματικά επεισόδια, εποχικότητα και διαθεσιμότητα πρώτων υλών, οικιστικά μοντέλα πληθυσμιακής και χωροταξικής κατανομής με επιβλαβείς συνθήκες υγιεινής, συνθήκες εδάφους και ύδατος και διαχείριση χωροθώκου, σε συνδυασμό με την αντοχή και ελαστικότητα των κοινωνιών.

Η απουσία των «κλασσικών» οστεολύσεων και το ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας στην επικράτηση ανάπτυξής τους καθιστά την ερμηνεία περίπλοκη και πολυδιάστατη. Στο υπό εξέλιξη στάδιο της έρευνας δεν είναι εφικτό να ελεγχθεί η διατροφική επάρκεια ως αιτία των νοσημάτων στην προϊστορική Ελλάδα ούτε το επιδημιολογικό προφίλ των νοσολογικών ομάδων υπό ανάλυση. Στην προϊστορία του Ελλαδικού χώρου, η μετανάστευση με τα επακόλουθα των δημογραφικών γεγονότων, των εξελικτικών μηχανισμών της φυσικής επιλογής, της γενετικής παρέκκλισης και ροής των πληθυσμών ιδρυτών, οι πληθυσμιακές και δημογραφικές συνιστώσες, η φυσιογεωγραφία και η διαφοροποίηση των προσαρμοστικών στρατηγικών που επηρεάζουν το γένωμα, και η τυχαιότητα στη συμπεριφορά του ανθρώπινου παράγοντα σε σχέση με την γενετική της διατροφής και την εξατομικευμένη σχέση διατροφής και γονιδίου συνιστούν πρωταρχικούς παράγοντες θεώρησης στην παλαιοπαθολογική μελέτη.

Είναι άξιον αναφοράς ότι η ποικιλομορφία και τα διαφοροποιημένα μοντέλα των βιοπεριβαλλοντικών και κοινωνικο-οικονομικών μεταβλητών έχουν επαρκώς τεκμηριωθεί σε διεπιστημονικές μελέτες με εφαρμογή αναλυτικών μεθόδων σε προϊστορικές θέσεις του Ελλαδικού χώρου, ενώ τα στατιστικά δεδομένα εναρμονίζονται με την σύγχρονη κλινική έρευνα στον Ελλαδικό χώρο. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν και με πρόσφατες ανάλογες έρευνες στην Εγγύς Ανατολή, Ευρώπη και Νέο Κόσμο που αμφισβητούν τη γενικευμένη ύφεση της υγείας και την έκρηξη των επιδημικών/ενδημικών νόσων λόγω διατροφικής ανεπάρκειας στην Νεολιθική και υπερτονίζουν την ποικιλομορφία της έκφρασης των νοσημάτων ανά περιοχή.

Επιπρόσθετα, από πρόσφατες έρευνες παραδοσιακά διατροφικές ασθένειες, όπως η σιδηροπενική και μεγαλοβλαστική αναιμία και το σκορβούτο, αποδεικνύεται ότι υποστηρίζονται από γενετικό υπόβαθρο με πολυμορφισμό σε κλινική εικόνα, αναθεωρώντας το προφίλ και την συχνότητα της ασθένειας στην προϊστορική Ελλάδα.

Εάν υποστηρίζεται το επιχείρημα της αναιμίας στην Νεολιθική ως διατροφικής σιδηροπενικής αναιμίας, πρέπει να συσχετισθεί ποιοτικά και ποσοτικά σε χώρο και χρόνο με επιλεγμένες διατροφικές κατηγορίες και συμπεριφορές σε ατομικό και πληθυσμιακό επίπεδο από ακριβή παλαιοδιατροφικά μοντέλα και ισχυρή επιδημιολογική ανάλυση ομοιογενών κοορτών με τα εγκαθιδρυθέντα κριτήρια της επιδημιολογίας, οργανόγραμμα μη εφαρμόσιμο σε αρχαιολογικά δείγματα λόγω εγγενών περιορισμών που θέτει η παλαιοδιατροφική ερμηνεία και το παλαιοδημογραφικό πλαίσιο.

Η διατροφική ανεπάρκεια αποτελεί σύνθετη αλληλοεπίδραση πολλών παραγόντων, της διατροφικής γενομικής, της συνανάπτυξης ασθενειών και της ταυτόχρονης έλλειψης βιολογικών συστατικών. Η νέα έρευνα απαιτεί την δοκιμή αλληλοεπανελεγχόμενων αναλυτικών μεθόδων, της μικροσκοπικής, της μοριακής και βιοχημικής ανάλυσης και φασματοσκοπίας, στη μελέτη της πορώδους υπερόστωσης, των *cribra orbitalia* και των διαγενετικών λύσεων για αξιόπιστη διαφορική διάγνωση και περαιτέρω παλαιοεπιδημιολογική μελέτη.

6.2. Συμπεράσματα και μελλοντικές προοπτικές

Στόχος της παρούσας διατριβής είναι η μελέτη του κλινικού, επιδημιολογικού και βιοπολιτισμικού προφίλ της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia*, νοσολογικών ομάδων με κλινική εικόνα οστεολυτικής πορότητας, διαφόρου μορφολογίας και βαθμού σοβαρότητας, στον κρανιακό θόλο και στο οφρυνικό πέταλο και με συνοδά κατά περίπτωση παθολογικά χαρακτηριστικά, όπως αυτά αναπτύσσονται στην ενδοκρανιακή τράπεζα και στον μετακρανιακό σκελετό. Η μελέτη αυτή εντάσσεται στην σύγχρονη βιοαρχαιολογική έρευνα με θερμό πεδίο αντεγκλήσεων τις βιοπολιτισμικές αλλαγές που επέφερε η υιοθέτηση και εντατικοποίηση της γεωργικής οικονομίας στον Ελλαδικό χώρο και δημοφιλές επιχείρημα την ύφεση της υγείας λόγω σημαντικών διατροφικών και κοινωνικοπολιτισμικών αλλαγών στη Νεολιθική περίοδο, με τη σιδηροπενική αναιμία ως την πρωταρχική αιτία των νοσολογικών ομάδων. Το οργανόγραμμα της μελέτης, σε συνδυασμό με τη μακροσκοπική και ακτινολογική εξέταση, εφήρμοσε νέες αναλυτικές μεθόδους, την ιστολογική ανάλυση οστού, την ενδοσκοπία και τη σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου, σε 230 ανθρωπολογικά δείγματα από 14 προϊστορικές θέσεις-

χρονολογικούς ορίζοντες του Ελλαδικού χώρου στο χρονολογικό φάσμα ~9000-1600 π.χ., δοκιμάζοντας νέες παραμέτρους για την οικοδόμηση βάσης δεδομένων στην παθολογία αρχαίου οστού και την αξιολόγηση της επικρατούσας μεθοδολογίας στην παλαιοπαθολογική έρευνα.

Τα βασικά συμπεράσματα της παρούσας εργασίας συνοψίζονται στα εξής:

♦Η μακροσκοπική και ακτινογραφική εξέταση, παρά την εφαρμογή επιλεγμένων παραμέτρων για την κατηγοριοποίηση του μορφότυπου, της συχνότητας επικράτησης και του βαθμού σοβαρότητας της κρανιακής και οφρυικής πορότητας και των ενδοκρανιακών λύσεων, δεν παρήγαγε ένα αναγνώσιμο και επανελεγχόμενο σταθερότυπο με ποσοτικές και ποιοτικές μεταβλητές, ως συνιστώσες για τη βάση δεδομένων, εκτός από τις ελάχιστες περιπτώσεις σοβαρού βαθμού των λύσεων.

♦Δεν διαπιστώθηκε συνανάπτυξη της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia*, όπως υποστηρίζεται από αριθμό ερευνητών. Αντίθετα, αναδείχθηκε σημαντική σχέση συνανάπτυξης λύσεων πορώδους υπερόστωσης ή *cribra orbitalia* και ενδοκρανιακών λύσεων.

♦Δεν εντοπίστηκε σημαντικός αριθμός ατόμων και κρανιακών ή/και οφρυικών στελεχών με υπερτροφία διπλής, μορφολογική αλλοίωση που αποτελεί την κύρια παράμετρο για τον ορισμό και την ταξινόμηση της πορώδους υπερόστωσης.

♦Δεν τεκμηριώθηκε η συστηματική ταυτότητα της κατανομής των κλασικών λύσεων των νοσημάτων (π.χ. γενετικών αναιμιών), εύρημα που υπαινίσσεται την ήπια έκφραση και ιδιοπαθή εικόνα των σχετικών συνδρόμων, όπως αποτυπώνονται στο οστό, και υποστηρίζει την ανάλογη διάγνωση. Κατά περίπτωση, πιθανά αντανακλά και τη φύση του υλικού στη συγκεκριμένη μελέτη.

♦Δεν διαπιστώθηκε σημαντική στατιστική σχέση μεταξύ συχνότητας των λύσεων και των ηλικιακών ομάδων αλλά οριακή τάση επικράτησης σε νεαρά άτομα, πιθανώς εύρημα προς επαναξιολόγηση αφού οι κοόρτες αποτελούνται από νεαρά άτομα και νεαρούς ενήλικες σε όλες τις θέσεις που μελετώνται.

♦Δεν διαπιστώθηκε σχέση συχνότητας οστεολύσεων και συγκεκριμένου φύλου, ενώ η στατιστική συχνότητα των φύλων εντός και μεταξύ θέσεων εμφανίζει σημαντικό εύρος ποικιλομορφίας, πιθανά και λόγω ανομοιογενών στατιστικά δειγμάτων.

♦Τα αποτελέσματα των καθιερωμένων μακροσκοπικών μεθόδων εναρμονίζονται με μελέτες υλικού από προϊστορικές συλλογές στον Ελλαδικό χώρο.

♦Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των μακροσκοπικών εξετάσεων, ο συνδυασμός της ιστολογικής, της ενδοσκοπικής και της σάρωσης με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εξέτασης

εγκαθίδρυσε την κλινική εικόνα νοσολογικών ομάδων, όπως αποτυπώνονται στον οστίτη ιστό, ως αιτιοπαθογένειες της πορώδους υπερόστωσης, των *cribra orbitalia* και των ενδοκρανιακών λύσεων και αναγνώρισε τις παραμέτρους για τη δημιουργία βάσης δεδομένων νοσούντος αρχαίου οστού.

♦ Η εφαρμογή των νέων αναλυτικών μεθόδων επέτυχε τη δόμηση του ιστοπαθολογικού προφίλ αναιμιών, σκορβούτου, άτυπων μολύνσεων και φλεγμονών, της μηνιγγίτιδας, της ιδιοπαθούς φυματιώδους μηνιγγίτιδας, των αιμορραγικών επεισοδίων και ειδικότερα του επισκληρίδιου και υποσκληρίδιου αιματώματος.

♦ Συμπερασματικά, στον οστίτη ιστό, οι μορφολογικές αλλοιώσεις στην έξω τράπεζα, διπλόη και έσω τράπεζα κατηγοριοποιούνται σε: αλλαγές στην αρχιτεκτονική, μέγεθος και κατεύθυνση των δοκίδων, ελασμάτων, ινών κολλαγόνου και περιοχών επαφής τραπεζών, περιοχές πάχυνσης και λέπτυνσης ιστού, εντυπώματα από πίεση τριχοειδών αγγείων και αιμοφόρων αυλών δηλωτικών αγγειογένεσης ή/και υπεραγγείωσης, οζώδεις και κοκκιωματώδεις νησίδες πρωτογενούς οστού, περιφερικά και ενδιάμεσα ελάσματα, πολλαπλασιαστικά επίπεδα δηλωτικά βαθμού επούλωσης, δυστροφικές δομές, σε διαφόρων κατηγοριών οστεοβλαστικές και οστεοκλαστικές διαδικασίες που υποστηρίζουν τη διάγνωση συγκεκριμένων αλλά και άτυπων νοσολογικών ομάδων. Η ιστολογική εικόνα εναρμονίζεται με αυτήν από την ενδοσκοπική και τη μελέτη με ΣΕΜ.

♦ Η δοκιμή νέων αναλυτικών μεθόδων ικανοποίησε και συνδύασε σημαντικά κριτήρια για επιτυχή εφαρμογή στη στοχευμένη διάγνωση. Μέσα στο πλαίσιο του περιορισμού της διαγνωστικής αξίας που ενέχει εγγενώς η μεμονωμένη εξέταση οστού με απουσία των μαλακών ιστών και ανάλογων αξιόπιστων αναλύσεων, οι μείζονες νοσολογικές ομάδες που εκφράζονται ως πορώδης υπερόστωση, *cribra orbitalia* και ενδοκρανιακές λύσεις κατηγοριοποιούνται σε: επεισόδια ήπιας αναιμίας ή έναρξης αναιμίας σε επουλωτικά στάδια, ειδικές ή άτυπες μολύνσεις σε ήπιο βαθμό ή/και επούλωση, φλεγμονές σε επούλωση με ανοργάνωτη ή οργανωμένη δομή χρόνιας διαδικασίας, επεισόδια φλεγμονών-αιμορραγιών ή αιμορραγιών-φλεγμονών κατά σειρά έναρξης της νόσου, λύσεις αδιαγνωστής αλλά *intra vitam* παθολογίας. Αναιμίες που εκφράζονται με υπερτροφία και αλλοίωση δοκίδων της διπλόης, όπως οι γενετικές αναιμίες, κάποιες αυτοάνοσες αναιμίες, οι σιδηροβλαστικές αναιμίες, η μεγαλοβλαστική αναιμία, οι αιμολυτικές αναιμίες, οι αναιμίες υποξίας και καρδιακών νοσημάτων, δηλητηρίασης από μόλυβδο και ιδιοπαθείς αδιευκρίνηστης αιτίας αναιμίες αποτελούν το φάσμα των πιθανών αναιμικών επεισοδίων των πληθυσμών υπό εξέταση. Σε δείγματα άνευ των τυπικών αναιμικών αλλοιώσεων της διπλόης, πιθανά συνυπήρχε χρόνια αναιμία από φλεγμονές και

συμπτωματικό ή ασυμπτωματικό παρασιτισμό, ως διάγνωση εξ αποκλεισμού, καθόσον δεν είναι εφικτό να διενεργηθούν οι κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις για την ταξινόμηση της αναιμίας. Η χρόνια αναιμία αποτελεί θερμό πεδίο έρευνας με πρόσφατες μελέτες σε ρυθμιστικές λειτουργίες γονιδίων και σε σχέση με χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, ενώ πιθανότατα αποδίδεται στην απευθείας κατασταλτική επίδραση κυτοκινών. Δεν είναι εφικτό να εκτιμηθεί το πραγματικό επιδημιολογικό προφίλ των υπό εξέταση παθολογικών συνδρόμων λόγω δειγματοληψίας και έλλειψης παλαιοδημογραφικών παραμέτρων.

♦ Τα υπολείμματα αιμορραγικών επεισοδίων, πιθανά από εντοπισμένα τραυματικά επεισόδια, επισκληρίδια και υποσκληρίδια αιματώματα, σε ελάχιστα δείγματα υποστήριξαν σαφώς την κλινική εικόνα του σκορβούτου, όπως εκφράζεται με την ζώνη επαφής στον οστίτη ιστό, αλλά άνευ συστημικής κατανομής των λύσεων στον υπόλοιπο σκελετό, εύρημα που υποψιάζει, σε συνάρτηση με το προβληματικό αρχαιολογικό δείγμα, για έναρξη ή/και ήπια ή επουλωτική μορφή της νόσου.

♦ Τα υπολείμματα φλεγμονών στην έξω τράπεζα, διπλόη και έσω τράπεζα του κρανίου και του οφρυνικού πετάλου, δείχνουν στοιχεία άτυπης περιοστίτιδας, μηνιγγίτιδας, φυματιώδους μηνιγγίτιδας, λεπτομηνιγγίτιδας και παχυμηνιγγίτιδας με ή άνευ αιμορραγικών επεισοδίων, πρωτογενούς ή δευτερογενούς αιτιολογίας. Αιτία αυτών των νοσημάτων, εκτός από το εντοπισμένο τραύμα που προκαλεί τη φλεγμονή, είναι και η διασπορά των φλεγμονών της προσωπικής χώρας, μαστοειδών αποφύσεων, ρινικής κοιλότητας, δακρυικών αδένων, οφθαλμικών μυών, μέσου ωτός και γναθιαίας περιοχής.

♦ Δεν τεκμηριώθηκε υψηλή συχνότητα αναιμικών φαινομένων και διατροφικών νοσημάτων, όπως η σιδηροπενική και μεγαλοβλαστική αναιμία ή σκορβούτο, ενώ ανιχνεύθηκαν σε ελάχιστα άτομα ως γενική κατηγορία αναιμίας. Αντίθετα, εντοπίστηκε σημαντική επικράτηση ενδοκρανιακών λύσεων φλεγμονώδους αιτίας σε σημαντικό αριθμό δειγμάτων. Αυτό επιβεβαιώνεται και από διαγνωσθείσες περιπτώσεις ήπιας περιοστίτιδας σε επιμήκη οστά αλλά δεν αναγνωρίζεται ως συστημική αφού ανιχνεύθηκε σε ελάχιστα δείγματα από οστεοφυλάκιο με δευτερογενείς ταφές ανατομικών τμημάτων και ατόμων.

♦ Η διάγνωση συγκεκριμένης νόσου ως αιτίας θανάτου, στο πλαίσιο των περιορισμών που προαναφέρθηκαν, δεν είναι εφικτή παρά μόνον σε ελάχιστα δείγματα. Αντίθετα, διαγνώστηκαν μείζονες νοσολογικές κατηγορίες, αφού συχνά η αλληλοεπικάλυψη και η σχέση αιτίας-αποτελέσματος διαφορετικών νοσολογικών ομάδων δεν είναι διαγνώσιμη. Παραδείγματος χάριν, το σκορβούτο που παραδοσιακά θεωρείται διατροφική νόσος, συνυπάρχει συχνά με την μηνιγγίτιδα, την αναιμία και τη ραχίτιδα.

♦Ανατρεπτικά είναι τα ευρήματα από πρόσφατες γενετικές μελέτες που τεκμηριώνουν και την γενετική προέλευση της σιδηροπενικής και μεγαλοβλαστικής αναιμίας και του σκορβούτου, νοσήματα θεωρούμενα κατεξοχήν διατροφικής αιτίας, με δυσλειτουργία εντοπισμένων πρωτεϊνών και σημαντικό πολυμορφισμό σε ομάδες απλότυπων{(επσιδίνη (hepcidin), σύμπλεγμα κομπαλαμίνης-εσωτερικός παράγων (intrinsic factor), L-γουλονολακτόνη οξειδάση (L-gulonogamma-lactone oxidase))}.

♦Τα επεξεργασμένα στατιστικά δεδομένα δεν έδειξαν καμμία σχέση χρονολογικής περιόδου και επικράτησης της νόσου αλλά οριακή σχέση, πιθανά όχι αιτιακή, φυσικού περιβάλλοντος και νόσου και για τις τρεις νοσολογικές ομάδες μέσα στα πλαίσια των περιορισμών του δείγματος και της στατιστικής σημαντικότητας.

♦Τα στατιστικά δεδομένα της συχνότητας των νοσημάτων στην παρούσα εργασία εναρμονίζονται με στοιχεία επιδημιολογικών και μοριακών μελετών σε αναιμίες, μολύνσεις και διατροφικές διαταραχές σε σύγχρονους πληθυσμούς του Ελλαδικού χώρου που επίσης εμφανίζουν ευρεία ποικιλομορφία στη συχνότητα ανά γεωγραφικό διαμέρισμα, φυσικό περιβάλλον και γενετικό υπόβαθρο.

♦Σε μία γενικευμένη θεώρηση, η παρουσία των οστεολύσεων της πορώδους υπερόστωσης, των cribra orbitalia και των συναναπτυσσόμενων ενδοκρανιακών λύσεων εκτιμάται ως βιολογικός στρεσογόμος παράγοντας-δείκτης και οφείλεται και στην ατομική αντίσταση στους γενεσιουργούς παράγοντες, ενώ η η πορότητα συχνά είναι αποτέλεσμα επουλωτικής οστικής αντίδρασης. Περαιτέρω ερωτήματα καθιστούν τη μελέτη σύνθετη και πολυδιάστατη. Είναι ακόμα αναπάντητο το ερώτημα εάν οι λύσεις είναι αποκλειστικό φαινόμενο παιδικής ηλικίας. Η συσχέτιση στην σημαντικότητα της γενετικής, διατροφής και του παρασιτισμού στις οστικές λύσεις αποτελεί πεδίο εξέλιξης στη έρευνα. Η αναιμία είναι ιδιοποθής με εξειδικευμένη εικόνα ανά άτομο, ενώ μόνο ισχυρά διαγνωστικά αιματολογικά και μοριακά τεστ παράγουν μορφότυπο και αιτιολογία. Η κλινική εικόνα της σιδηροπενικής αναιμίας στο οστό αποτελεί ανοιχτό ζήτημα στην παλαιοπαθολογία με απουσία δεδομένων στη σύγχρονη κλινική έρευνα. Επιπλέον, η κατηγοριοποίηση των αναιμικών επεισοδίων ως σιδηροπενική αναιμία δεν είναι εφικτή με ανάλυση οστού. Το στάδιο της σοβαρότητας και διάρκειας της αναιμίας που προσβάλλει τα οστά είναι άγνωστο με τις μεγαλοβλαστική, χρονία και σιδηροπενική αναιμία να μην αναπτύσσονται σε πολύ σοβαρή μορφή στο οστό.

♦Η παρούσα εργασία επανεξετάζει και αμφισβητεί το επιχείρημα που εισηγείται φθίση της υγείας των πληθυσμών στη Νεολιθική και τεκμηριώνει ένα ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας της πορώδους υπερόστωσης, των cribra orbitalia και των συναναγκόντων ενδοκρανιακών

λύσεων με πολυπαραγοντική αιτιολογία στην προϊστορία του Ελλαδικού χώρου. Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας, ως υπόθεση, υποστηρίζουν ικανοποιητική κατάσταση υγείας των πληθυσμών με την αναμενόμενη ενδοπληθυσμιακή ποικιλομορφία στην επικράτηση ήπιων νοσημάτων σε κάποια άτομα. Επιπλέον, δεν αναγνωρίζονται επιδημιολογικά ή ενδημικά κύματα, εύρημα που πιθανά παραπέμπει σε σθεναρό ανοσοποιητικό σύστημα και εξορθολογικοποιημένες στρατηγικές προσαρμογής και διαχείρισης σε παραγωγικά ή τραχέα οικοπεριβάλλοντα.

♦ Σε αυτό το στάδιο της έρευνας στον Ελλαδικό χώρο η αξιολόγηση επιδημιολογικών μοντέλων δεν είναι αξιόπιστη. Η εφαρμογή νέων συμπληρωματικών αναλυτικών μεθόδων αποτελεί προϋπόθεση για την εγκαθίδρυση του μορφότυπου, της επικράτησης και της διαφορικής διάγνωσης των ανωτέρω νοσημάτων και των διαγενετικών λύσεων.

♦ Η εφαρμογή νέων αναλυτικών μεθόδων επεσήμανε τη σημαντικότητα ενός πεδίου έρευνας που ενσωματώνεται στην μελέτη παθολογίας του αρχαίου οστού. Σε ένα μεγάλο αριθμό δειγμάτων οι εφαρμοσθείσες αναλύσεις έδειξαν ότι οι λύσεις που μακροσκοπικά είχαν διαγνωσθεί ως παθολογικές με αιτία την σιδηροπενική αναιμία είναι αποτέλεσμα ψευδοπαθολογίας με διαγενετικές λύσεις προκληθείσες από το φυσικοχημικό περιβάλλον του οστού κατά τη διαδικασία εναπόθεσης στο αρχαιολογικό στρώμα.

♦ Σε συνάρτηση με το τελευταίο, η σοβαρή ταφονομική αποδόμηση του αρχαιολογικού οστού και κυρίως στις προϊστορικές αποθέσεις επιβάλλει, εκτός από τις εφαρμοσθείσες μεθόδους, και περαιτέρω δοκιμή φασματοσκοπικών μεθόδων με σκοπό την ποσοτικοποίηση της πορότητας και την πιθανή ανίχνευση βιοστοιχείων που διαμεσολαβούν στην εξέλιξη των νοσημάτων, ώστε να δομηθεί και βάση δεδομένων στη μακροσκοπική ανάλυση σε συνδυασμό με την ιστολογική, την ενδοσκοπική και ΣΕΜ.

♦ Επιπρόσθετα, μοριακές και βιοχημικές αναλύσεις σε νοσούν αρχαίο οστό, που επιτυχώς διέγνωσαν μεσογειακή αναιμία και σκορβούτο, φαίνεται να αποτελούν το στάδιο του οργανογράμματος που επιβάλλεται στις νέες μεθοδολογικές προσεγγίσεις για αξιόπιστη διαφορική διάγνωση και παλαιοεπιδημιολογική μελέτη. Αυτό αναμένεται να επιτρέψει την εφαρμογή κλινικού διαγνωστικού πρωτοκόλλου για εφαρμογή στο αρχαίο οστό.

♦ Η αναφορά σε κλινικές περιπτώσεις φαίνεται πολύτιμη παρά το γεγονός ότι η πλειονότητα των κλινικών δειγμάτων προέρχεται από σοβαρά στάδια της νόσου, ενώ τα ήπια δεν καταγράφονται ούτε αναγνωρίζονται ειδικά στον σκληρό ιστό και οι κλινικές μελέτες αυτών των ομάδων απουσιάζουν στην ιατρική και ιατροδικαστική έρευνα.

♦ Η ενσωμάτωση νέων *παραδειγμάτων* από μελέτες στη γενετική της διατροφής και γενετική της προσαρμοστικότητας των πληθυσμών σε σχέση με το φυσικό περιβάλλον, το

ενδιαίτημα και τον οικοθώκο και η αντοχή και ανταποκρισιμότητα των κοινωνιών επιβάλλεται στην ερμηνευτική διαδικασία του επιδημιολογικού μοντέλου στην προϊστορική Ελλάδα. Αυτή η στροφή στην έρευνα καθίσταται πλέον αναγκαία δεδομένων των κενών στο χρονολογικό και στρωματογραφικό συνεχές, τις υπάρχουσες ιζηματολογικές αναταράξεις, τις δημογραφικές διασπάσεις και μειώσεις πληθυσμού με διαφορετικά πρότυπα μετακίνησης και αλλαγής χρήσης θέσης στην προϊστορική Ελλάδα.

Περίληψη

Η στροφή στη σύγχρονη βιοαρχαιολογική έρευνα κατευθύνεται σε νέες ερμηνευτικές προσεγγίσεις για την ταυτότητα της Ελληνικής προϊστορίας και πώς αυτή διαμορφώθηκε μέσα από τις διαδικασίες φαινομένων και γεγονότων στο Ολόκαινο (10000 π.Χ.-σήμερα), περίοδο που σηματοδοτεί την μικροεξέλιξη των προϊστορικών κοινωνιών. Θερμό πεδίο έρευνας αποτελεί η Νεολιθική περίοδος (~7000-3200 π.Χ.), που σύμφωνα με την παραδοσιακή αρχαιολογική σκέψη, θεωρείται η απαρχή της γεωργικής οικονομίας με τις συνεπαγόμενες βιολογικές και κοινωνικο-οικονομικές αλλαγές από το κυνηγετικό-τροφοσυλλεκτικό στάδιο της προηγηθείσης Μεσολιθικής περιόδου (~9000-7000 π.Χ.) και ο προπομπός της εντατικοποίησης της γεωργίας και της εμφάνισης των αστικών δομών της εποχής του Χαλκού (~3200-1200 π.Χ.) που ακολούθησε. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο της προβληματικής, σειρά επιχειρημάτων στη βιβλιογραφία υποστηρίζει την επίδραση των Νεολιθικών σχημάτων στην υγεία των κοινωνιών με κύριες σταθερές την πτωχή διατροφική ποιότητα με έλλειψη ιχνοστοιχείων και πρωτεϊνών, περαιτέρω σχετιζόμενη με δημογραφική έκρηξη, ανθυγιεινές οικιστικές επιλογές και προσαρμοστικές στρατηγικές που επιβάρυναν την υγεία σε πληθυσμιακό επίπεδο.

Η πορώδης υπερόστωση και τα *cribra orbitalia* πιθανά αποτελούν τα πλέον ερευνηθέντα νοσήματα στα αρχαιολογικά δείγματα και θεωρούνται τα επιδημικά/ενδημικά γεγονότα της Νεολιθικής περιόδου. Η σιδηροπενική αναιμία, ως η αιτία αυτών των νοσημάτων λόγω διατροφικών συμπεριφορών, αποτελεί το δημοφιλέστερο επιχείρημα από σημαντικό αριθμό ερευνητών στον Ελλαδικό και ευρύτερο Ευρωπαϊκό χώρο.

Τα νέα δεδομένα από τις μελέτες αρχαιολογικών συλλογών και η επαναξιολόγηση του κοινωνικοπολιτισμικού μοντέλου των προϊστορικών σταθερών, αμφισβητούν το προαναφερθέν παράδειγμα και προσεγγίζουν το φαινόμενο μέσα από σύνθετες και πολυδιάστατες διαδικασίες. Η Νεολιθική δεν αποτελεί πλέον μία χρονική και πολιτισμική φάση περιχαρακωμένη σε στεγανά όρια αλλά ένα τμήμα της ενότητας-συστήματος Μεσολιθική-Νεολιθική-Χαλκοκρατία, που λειτουργεί με κύριο άξονα την ποικιλομορφία

και την εγγενή περιπτωσιακή μη γραμμική τυχαιότητα στις επιλογές των κοινωνιών. Κατά αυτόν τον τρόπο, η επικρατούσα μεθοδολογία της παραδοσιακής αρχαιολογίας μεταλλάσσεται σε νέες πειραματικές μεθόδους μέσα από διεπιστημονική προσέγγιση και λογικό διαλεκτισμό της βιοαρχαιολογίας.

Η παρούσα εργασία μελετά το κλινικό, βιοπολιτισμικό και βιογεωγραφικό προφίλ νοσολογικών ομάδων, της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* με τα κατά περίπτωση συνοδά ευρήματα στο ενδοκράνιο και το μετακρανιακό σκελετό. Κλινικά εκφράζονται ως πορωτικές οστεολύσεις, διαφόρου βαθμού σοβαρότητας και μορφολογίας, που αναπτύσσονται στον κρανιακό θόλο και στα οφρυνικά πέταλα με πιθανή συνανάπτυξη στο ενδοκράνιο και στα επιμήκη οστά. Από 14 ανασκαφείσες προϊστορικές θέσεις-ορίζοντες του Ελλαδικού χώρου, με στρωματογραφική χρονολογική διαδοχή προϊστορικών περιόδων, που αναπτύσσονται σε διαφορετικά φυσικά περιβάλλοντα, εξετάσθηκαν ανθρώπινα κατάλοιπα από 230 άτομα, κατά πλειονότητα νεαρών ηλικιακών ομάδων (<30). Σε συνδυασμό με τις επικρατούσες μακροσκοπικές και ακτινολογικές μεθόδους, εφαρμόσθηκαν νέες αναλυτικές μέθοδοι όπως, η ενδοσκοπική, η σάρωση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και η ιστολογική μελέτη με χρήση συγκεκριμένων εναλλακτικών πρωτοκόλλων. Σκοπός της έρευνας είναι η δόμηση της κλινικής εικόνας των νοσημάτων μέσα από την δοκιμή αξιόπιστων μεθόδων για περαιτέρω διαφορική διάγνωση και πιθανή παλαιοεπιδημιολογική μελέτη καθώς και η υιοθέτηση τεχνογνωσίας για την δημιουργία βάσης δεδομένων νοσούντος αρχαίου οστού. Ως συγκριτικές συλλογές, εξετάσθηκαν δείγματα, μακροσκοπικά και μικροσκοπικά, από προϊστορικές και μεσαιωνικές θέσεις της Κεντρικής και Βόρειας Ευρώπης, Εγγύς Ανατολής και της Βόρειας Αμερικής. Στα κλιμακούμενα αναλυτικά επίπεδα, στην έξω τράπεζα, στη διπλή και στην έσω τράπεζα μελετήθηκαν μεταβλητές όπως, η μορφολογία και η συχνότητα κατανομής σε ανατομική περιοχή και βαθμού σοβαρότητας της πορότητας, η παρουσία και ο βαθμός αγγειογένεσης, οστεοβλαστικές και οστεοκλαστικές διαδικασίες, η μορφολογία και οι αλλοιώσεις στην αρχιτεκτονική και στο μέγεθος των δοκίδων και των ελασματοειδών δομών, υπερτροφικές και πολλαπλασιαστικές ζώνες οργάνωσης οστικής αντίδρασης, νησίδες μικτών δομών, ζώνες επαφής περιοχών οστίτη ιστού, στάδια επουλωτικών διεργασιών. Η στατιστική ανάλυση χρησιμοποίησε ανεπεξέργαστα και επεξεργασμένα δεδομένα (*chi-square*) με σκοπό την εκτίμηση σχέσεων ομάδων και ποιοτικών κατηγορικών μεταβλητών. Είναι αυτονόητο ότι το οργανόγραμμα και η στατιστική ερμηνεία ενέχει τις επιπλοκές που θέτει η στατιστική σημαντικότητα και η ποσοτική και ποιοτική ανομοιογένεια του ανθρωπολογικού δείγματος.

Η εφαρμογή των επιλεγμένων παραμέτρων στην μακροσκοπική μελέτη δεν προσέφερε ένα μορφότυπο κατανομής και επικράτησης των νοσημάτων, εκτός από τις ελάχιστες περιπτώσεις σοβαρού βαθμού έκφρασης των λύσεων. Παρατηρήθηκε ευρύ φάσμα ποικιλομορφίας στις μεταβλητές ανά χρονολογική περίοδο. Επίσης δεν ανιχνεύθηκε σχέση μεταξύ της επικράτησης των λύσεων με τις δημογραφικές παραμέτρους της ηλικίας και του φύλου, αλλά αντίθετα διαπιστώθηκε ευρεία ποικιλότητα σε αυτή τη σχέση μεταξύ θέσεων και εντός της ίδιας θέσης. Όπως αναφέρθηκε, ελάχιστα δείγματα εμφανίζουν σοβαρό βαθμό εξέλιξης της νόσου. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με μελέτες ανάλογων προϊστορικών δειγμάτων στον Ελλαδικό χώρο.

Αντίθετα, ο συνδυασμός των νέων αναλυτικών μεθόδων έδωσε ικανοποιητικά κριτήρια για εισαγωγή στη βάση δεδομένων, εφαρμογή πρωτοκόλλων, δόμηση του ιστοπαθολογικού μορφότυπου της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* για αξιόπιστη διαφορική διάγνωση κυρίως μείζονων νοσολογικών ομάδων αλλά σπανιότερα συγκεκριμένου νοσήματος. Σε πολύ μικρό αριθμό δειγμάτων διαγνώστηκαν λύσεις αναιμικών επεισοδίων, κυρίως ήπιου βαθμού και σε στάδιο οργανωμένης επουλωτικής διαδικασίας. Τα ίδια κλινικά ιστολογικά ευρήματα αναγνωρίστηκαν και σε δείγματα με λύσεις σκορβούτου σε ήπιο βαθμό επούλωσης. Η χαμηλή συχνότητα αναιμικών φαινομένων και διατροφικών νοσημάτων, όπως η σιδηροπενική αναιμία και το σκορβούτο, κυρίως στη Νεολιθική αποτελούν τα κύρια ευρήματα της εργασίας, καθώς συνθέτουν υπό επαναξιολόγηση το γενικευμένο μοντέλο των διατροφικών συμπεριφορών σε συγκεκριμένες προϊστορικές περιόδους.

Η σιδηροπενική αναιμία ως αιτία της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* δεν τεκμηριώνεται ούτε αναγνωρίζεται κλινικά στο οστό αλλά ως υπόθεση πιθανά υπήρχε σε κάποια άτομα. Το ποσοστό των εξωκρανιακών λύσεων που αναγνωρίστηκαν ως χαρακτηριστικά κρανιακής περιοστίτιδας και των ενδοκρανιακών λύσεων ως υπολείμματα άτυπων μολύνσεων, μηνιγγίτιδας, λεπτομηνιγγίτιδας και παχυμηνιγγίτιδας, φυματιώδους μηνιγγίτιδας, αιμορραγικών επεισοδίων που προκαλούνται από εντοπισμένα τραύματα, επισκληρίδιο και υποσκληρίδιο αιμάτωμα ή σκορβούτο καθώς και οι μικτές μορφές φλεγμονής-αιμορραγίας ή αιμορραγίας-φλεγμονής συνθέτουν την κλινική εικόνα και την διαφορική διάγνωση της πορώδους υπερόστωσης, των *cribra orbitalia* και των ενδοκρανιακών λύσεων που συνεκτιμώνται ως μορφολογικά χαρακτηριστικά πολυπαραγοντικής αιτιοπαθογένειας. Η ιστολογική ανάλυση διέγινε σαφείς διαγενετικές λύσεις σε μεγάλο αριθμό δειγμάτων που μακροσκοπικά είχαν αναγνωσθεί ως παθολογία. Η στατιστική ανάλυση επεξεργασμένων στοιχείων με

κατηγορικές μεταβλητές έδειξε σημαντική σχέση της επικράτησης των λύσεων και του φυσικού περιβάλλοντος, και όχι της χρονικής περιόδου, αλλά ο αιτιακός χαρακτήρας δεν αποδεικνύεται *per se*.

Χωρίς να απορρίπτεται η πιθανότητα διατροφικής αναιμίας, σιδηροπενικής ή μεγαλοβλαστικής σε κάποια άτομα, εν τούτοις το επιδημικό προφίλ διατροφικής ατιοπαθογένειας δεν ανιχνεύθηκε ούτε είναι εύκολο να αποδειχθεί στο ανθρωπολογικό αρχείο καθόσον ελλείπουν τα κατάλληλα διαγνωστικά τεστ. Τα αποτελέσματα περισσότερο υποστηρίζουν πιθανή χρόνια αναιμία φλεγμονής ή ήπια χρόνια δευτεροπαθή αναιμία σε επουλωτικό στάδιο, διάγνωση που ενισχύεται και από την έλλειψη υπερτροφίας της διπλής και του μυελού στα επιμήκη οστά. Αυτό επιβεβαιώνεται και από την ανάλυση σε μεμονωμένα δείγματα επιμήκων οστών με ήπιες περιοστίτιδες.

Επιπλέον, εκτός από τους προαναφερθέντες περιορισμούς, το επιδημιολογικό προφίλ της πορώδους υπερόστωσης και των *cribra orbitalia* με τις συνοδές ενδοκρανιακές οστεολύσεις δεν τεκμηριώνεται δεδομένων και των γενετικών και βιοαρχαιολογικών ευρημάτων που σαφώς δείχνουν πληθυσμιακές μετακινήσεις και ανακατατάξεις του δημογραφικού προφίλ των ομάδων. Ο σημαντικός αριθμός δειγμάτων που αναπτύσσουν οστεολύσεις φλεγμονώδους αιτιολογίας σε όλες τις προϊστορικές περιόδους υποστηρίζει ένα ευρύ φάσμα συλλειτουργίας κοινωνικο-οικολογικών και βιοπεριβαλλοντικών συνιστωσών, διαχείρισης του ενδιαιτήματος και οικιακών δραστηριοτήτων στις επιλογές της στρατηγικής των ομάδων.

Στην ερμηνευτική σύνθεση πρέπει να ενσωματωθούν οι πρόσφατες έρευνες που έχουν τεκμηριώσει το γενετικό υπόβαθρο και τον πολυμορφισμό της σιδηροπενικής και μεγαλοβλαστικής αναιμίας και του σκορβούτου, πέρα από την ταύτισή τους ως διατροφικά νοσήματα, καθώς και της αναιμίας της φλεγμονής.

Άλλες κατηγορίες αναιμιών, με ή άνευ υπερπλασίας διπλής και μυελού, όπως γενετικές, αυτοάνοσες, σιδηροβλαστικές, αιμολυτικές, μεγαλοβλαστική αναιμία, αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια λευχαιμία, αναιμία από χρόνια καρδιακά νοσήματα, αναιμία από δηλητηρίαση με μόλυβδο, ιδιοπαθείς αναιμίες μη διευκρινίσιμης αιτίας και άνευ δυσλειτουργίας στην ερυθροποιητική διαδικασία πιθανά προσέβαλαν κάποια άτομα.

Νέες μοριακές αναλύσεις για τη θαλασσαιμία και μεσογειακή αναιμία καθώς και βιοχημικές αναλύσεις για ανίχνευση ανοσολογικών πρωτεϊνών αναιμίας και σκορβούτου, εξετάσεις που ήδη έχουν με επιτυχία εφαρμοσθεί σε παθολογία αρχαίου οστού, παρέχουν ακριβή διάγνωση. Περαιτέρω, η εφαρμογή σε μακροσκοπικό επίπεδο, με οδηγό την παλαιο-ιστοπαθολογική ανάλυση, φασματοσκοπικών μεθόδων για την ποσοτικοποίηση

της πορότητας και τη σημειακή στοιχειοθετική ανάλυση παθολογικού οστού θα συνεισφέρει στη δόμηση βάσης δεδομένων με επεξεργασία μεταβλητών από όλα τα αναλυτικά επίπεδα και στην εντατικοποίηση της έρευνας στη διαγένεση, ένα νέο πεδίο στην παλαιοπαθολογία.

Abstract

The paleopathological profile of porotic hyperostosis as an epidemiological outbreak in the early Holocene societies in Greece: a biocultural approach

The shift in current bioarcheological research focuses on new interpretative synthesis on the identity of the Greek prehistory and how it is shaped through the processes of phenomena during the Holocene, a chronological period (10000 B.C.-today) which signs the biocultural microevolution of societies. The Neolithic period (~7000-3200 B.C.) has been a field of hot debate, as the critical stage of the beginning of the agricultural economy with the consequent biological and socioeconomic implications, from the hunting-gathering stage of the preceding Mesolithic period (~9000-7000 B.C.) to the advent and intensification of farming and the development of the civil structures during the Bronze period (~3200-1200 B.C.). Within that conceptual framework, a significant number of scholars support the major impact of the Neolithic structures on the health status of societies due to the shift from the nutritious animal protein intake of the Mesolithic hunters to the low nutritional quality of carbohydrates and the lack of microelements of the Neolithic farmers, furthermore related to severe demographic events, changes in population density and settlement patterns and decline of hygiene conditions.

Porotic hyperostosis and cribra orbitalia have been investigated as the most popular disorders in prehistoric archaeological samples identified as the epidemic/endemic events in the Neolithic period, as the health declines. Those syndromes are manifested as porosis/pitting of different degrees of severity on the cranial and orbital areas with occasionally consequent endocranial and/or postcranial lesions. The iron-deficiency anemia, as the cause agent of those diseases due to dietary behavioral patterns and selective adaptive strategies, has been traditionally established as the prevailing theory.

However, new data from the examination of archaeological collections and the revising of the sociocultural models in prehistoric contexts dispute the prevailing paradigm and perceive the phenomenon in a more complicated and multifacet process. Neolithic in Greece is no longer a chronological and cultural phase confined in closed borders but it

becomes a part of a unified system of the Mesolithic-Neolithic-Bronze age horizon, which functions on a variability spectrum with inherent non-linear randomness of social decision-making processes in the selective mechanisms of societies. Therefore, the established methodology of the traditional archaeology is tested to new experimental methods through an interdisciplinary approach and a logical dialectism in bioarchaeology.

In that perspective, the present project aims to build up the clinical, biocultural and biogeographic profile of a disease group, that is, the porotic hyperostosis and cribra orbitalia with the occasionally co-occurring pathological finds in the endocranium and the postcranial skeleton. From 14 excavated prehistoric sites-units of various environmental and geomorphological settings in Greece, developing a stratigraphic sequence with chronological diachrony, human remains of 230 individuals, mainly of young ages (<30), were studied. In comparison to the routine macroscopic and radiological analysis, new analytical laboratory methods were applied such as, endoscopy, scanning electron microscopy-SEM and microscopic-histological analysis applying adjusted alternative technical protocols. The main objective of that attempt is to construct the clinical picture of those diseases using reliable methods for differential diagnosis and possible paleoepidemiological research in combination with the introduction of “know how” in order to build up a database of diseased ancient bone. As reference control groups, samples from prehistoric and medieval sites in central and northern Europe, Levant and northern America were examined both macroscopically and microscopically.

By applying the new analytical laboratories techniques, the main variables of the outer table, the diploë and the inner table of both cranial and orbital regions entered in the database include: the morphology of pitting /porosis, the frequency distribution pattern per anatomical area, the stage of severity of porosity, the morphology and pattern of angiosis/hypervascularity, osteoblastic and osteoclastic processes, features of lamellar and woven bone, the morphology and changes in the architecture and size of diploic trabeculae and lamellae, striation patterns, hypertrophic and proliferate organizational zones of bone reaction, islands of remodeling and mixed structures, contact areas of the bone tissue, structures and stages of healing processes. The statistical analysis used raw data and categorical variables (chi-square) to assess significance of correlation. It is self-evident that the research design and the inferential statistics are limited by the insufficiency of statistical rigidity of the sample and its qualitative and quantitative heterogeneity.

The testing of the selected parameters in the macroscopic and radiological examination did not provide either a consistent morphotype or a pattern of the distribution

or stages of severity and prevalence of the lesions, except from the few cases exhibiting an advanced stage of porotic lesions. There was assessed a broad spectrum of variability in the relation of the variables with chronological period. Furthermore, no correlation between the prevalence of the lesions and age/gender was observed, while a significant variability on intra-, and inter-site level was evaluated. As aforementioned, very few specimens develop a severe stage of the lesions in all disease groups. These results run in line with studies of samples from other prehistoric Greek collections.

In contrast to the results from the macroscopic analysis, the combination of the new analytical methods provided sound criteria to enter to the database, to apply protocols and attain a reliable differential diagnosis, yet of major disease groups. Very few cases of porotic hyperostosis and cribra orbitalia were diagnosed as anemic episodes, yet of a mild degree and in a successfully healing process. The same finds stand for scurvy lesions which are identified in few individuals in a mild stage and/or a remodeling process of healing. The significantly low frequency of anemic episodes and dietary disorders, such as iron-deficiency anemia and scurvy, consist the primary finds of the present project, since they review and doubt the generalized model of dietary deficiencies and health decline in the Neolithic period. The incidence of the iron-deficiency anemia, as the cause of porotic hyperostosis and cribra orbitalia, in the Neolithic is not documented; furthermore, it is not to be diagnosed in the prehistoric bone since no appropriate tests can be applied; however, it is expected that possibly some individuals would have suffered from dietary anemia.

The vestiges of porotic lesions on the outer and inner cranial and orbital table, are mostly mild in healing processes often spread from soft tissues in areas of face, mastoids and ear. The lesions of porotic hyperostosis, cribra orbitalia and the endocranial ones were diagnosed as non-specific periostitis, non-specific infections, inflammations, meningitis, leptomeningitis, pachymeningitis, tubercular meningitis, inflammatory or hemorrhagic events caused either from localized trauma or epidural, subdural hematoma or scurvy, mixed structures of inflammatory-hemorrhagic or hemorrhagic-inflammatory episodes. In the above differential diagnosis, porotic hyperostosis, cribra orbitalia and endocranial lesions are identified as morphological features of a multifactorial etiology. In a significant number of specimens the histological examination diagnosed the porotic lesions as diagenetic, identified as pathological in the macroscopic analysis.

The high percentage of inflammatory endocranial lesions diagnosed in all peristoric periods possibly points to socioecological and bioenvironmental parameters, management of the landscape, household activities and selective adaptive strategies. The statistical

analysis of categorical variables showed a relationship of the prevalence of the lesions with the type of physical environment; however, it is not possible to assess a causal link *per se*.

Although some individuals are expected to suffer a possible dietary anemia, as the iron-deficiency anemia, yet the epidemiological profile of genetic or dietary anemias in Greek prehistory is not easily documented, furthermore given the absence of the systemic profile and the classical pattern of the lesions. The results of the present study rather support a possible case of anemia of inflammation or chronic anemia in healing stages, a diagnosis strengthened by the the absence of hypertrophic diplöe and marrow in long bones. This is furthermore confirmed by the analysis of few long bones which show mild and/or healed periostitis and absence of a systemic disease pattern.

In the interpretative synthesis, the current research, under the new findings of the genetic background and polymorphism of the iron-deficiency anemia, megaloblastic anemia and scurvy, beyond their dietary cause, and the anemia of inflammation, needs to be incorporated in order to revise the prevailing arguments on the health status and dietary patterns of Greek prehistory. Regarding the diagnosis of porotic hyperostosis and cribra orbitalia, as a hypothesis it is expected that some individuals may have suffered from different categories of anemias, beyond the iron-deficiency anemia, in certain periods in Greek prehistory, such as, the genetic anemias, autosomal anemias, the sideroblastic anemias, the hemolytic anemias, the megaloblastic anemias, the anemia related with chronic leukemia, the anemia of chronic heart defects, hypoxia anemias, anemia of lead poisoning, idiopathic anemias of unidentified cause without the involvement of any erythropoietin dysfunction. The morphology of the diploic table, with or without hyperplasia of marrow, is the key variable to the diagnosis on the ancient bone anemic lesion and its development and severity. Furthermore, the epidemiological profile of the syndromes under investigation is not documented considering the continuous population movements in Greek prehistory with the genetic impact on their demographic profile, evidenced by the interdisciplinary research on the paleogenetic study of haplotypes and the bioarchaeological data in Greek prehistory. In combination with the paleohistological examination, molecular and biochemical analysis for tracing immunological dysfunctional proteins on genetic anemias and scurvy, methods already successfully tested providing physical evidence on ancient bone disease, will contribute to more reliable diagnosis of a specific disease beyond the disease groups. The application of spectroscopic techniques for the quantification and bioelementary analysis of porosis will provide new variables to the database and research on diagenesis, a new developing field in paleopathology.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abecasis R., Stefania Bandinelli, Dan L. Longo, and Luigi Ferrucci, 2010. A genome-wide association analysis of serum iron concentrations. *Blood*, Vol. 115, No. 1, pp. 94-96

Abbo S., Gopher A., Peleg Z., Saranga Y., Fahima T., Salamini F., Lev-Yadun S., 2006. The ripples of The Big (agricultural) Bang: the spread of early wheat cultivation. *Genome*, 49 (8), pg. 861-3

Adair Mary J., 1988. Prehistoric Agriculture in the Central Plains. Publications in Anthropology 16. University of Kansas, Lawrence

Aksoy M., Camli N., Erdem S., 1966. Roentgenographic bone changes in iron-deficiency anemia. *Blood*, 27, 677-686

Allen RH., Stabler SP., Savage DG., Lindenbaum J., 1993. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB*, 7 (14), pg. 1344-53

Ammerman, A.A. & Cavalli-Sforza, L.L., 1984. The Neolithic Transition and the Population Genetics of Europe. Princeton University Press, Princeton

Andrews NC., 2000. Disorders of iron metabolism. *New England Journal of Medicine*, 342 (17), pg.1293-1294

Andrews NC., 2004. Anemia of inflammation,. The cytokine-hepcidin link. *Journal of Clinical Investigation*, 113 (9), pg. 1251-3

Angel J.L., 1959. Early Helladic skulls from Aghios Kosmas. In G.E. Mylonas. Aghios Kosmas. An early bronze settlement and cemetery in Attica. Princeton University Press, pg. 169-179

Angel J.L., 1964. Osteoporosis: thalassaemia? *American Journal of Physical Anthropology*, 22, pg. 369-374

Angel J.L., 1966. Porotic hyperostosis, anemias, malaras and marshes in the prehistoric Eastern Mediterranean. *Science*, 153, pg. 760-763

Angel J.L., 1967. Porotic hyperostosis or osteoporosis symmetrica. In Brothwell D., Sandison AT., editors. *Diseases in antiquity*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, pg. 373-389

Angel J.L., 1969. Human skeletal material from Franchti cave. Appendix II. In T.W. Jacobsen. *Hesperia*, 38, pg. 343-381

Angel J.L., 1970. Human skeletal remains at Karat s. In M.J. Mellink, Excavation at Karat s, Semay k, Elmali, Lycia, 1969. *American Journal of Archaeology*, 74, pg. 274-279

Angel J.L., 1971a. The people of Lerna: Analysis of a prehistoric population. Smithsonian Institution Press: Washington D.C.

Angel J.L., 1971b. Early Neolithic skeletons from  atal H y k: demography and pathology. *Anatolian Studies*, 21, pg. 77-98

Angel J.L., 1973a. Excavations in the Franchti cave, 1969-1971, part II. In T.W. Jacobsen. *Hesperia*, 42, pg. 253-283

Angel J.L., 1973. Human skeletons from Grave Circles at Mycenae. In G.E. Mylonas, Crave Circle B at Mycenae, Athens, pg. 379-397

Angel J.L., 1975a. Human skeletons from Eleusis. In G.E. Mylonas, To dytikon nekrotafeion ths Elefsinos B, *Arheologike Etaireia*, Athens, pg. 301-312

Angel J.L., 1975b. Paleoecology, paleodemography and health. In population, ecology and social evolution. S. Polgar (ed.). The Hague: Mouton, pg. 167-190

Angel J.L., 1977. Appendix 5. Human skeletons in Kephala. A late Neolithic settlement and cemetery. J.E. Coleman, pg. 133-156

Angel J.L., 1982. Ancient skeletons from Asine. In S. Dietz, Asine II. Results from the excavations east from the Acropolis, 1970-1974, Fasc. 1. General Stratigraphical Analysis and Architectural Remains (ActaAth-4o, 24:1), Stockholm, pg. 105-138

Angel J.L., 1984. Health as a crucial actor in the changes from hunting to developed farming in the eastern Mediterranean. In Cohen MN., Armelagos GL., editors. Paleopathology at the origins of agriculture. New York: Academic Press, pg. 51-71

Anderson GJ., Darshan D., Wilkins SJ., Frazer DM., 2007. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals*, 20 (3-4), pg. 665-74

Antonelou MH., Papassideri IS., Karababa FJ., Gyparaki M., Loutradi–Anagnostou A., Margaritis LH., 2002. A novel case of a haemoglobin H disease associated with clinical and morphological characteristics of congenital dyserythropoetic anaemia type I. *European Journal of Haematology*, 68 (4), pg. 247-252

Apostolopoulos P., Liatsos C., Gralnek IM., Giannakouloupoulou E., Alexandrakis G., Kalantzis C., Gabriel P., Kalantzis N., 2006. The role of wire capsule endoscope in investigating unexplained iron deficiency anemia after negative endoscopic evaluation of the upper and lower gastrointestinal tract. *Endoscopy*, 38 (11), pg. 1127-32

Armelagos GJ., 1977. Disease in ancient Nubia. In Landy D., editor. Culture, disease and healing. New York Macmillan Publishing Co., pg.77-83

Armelagos GJ., A. Thompson, Amber R., Campbell Jeffery Edwards, 2010. Brief communication: Mass spectroscopic characterization of tetracycline in the skeletal remains of an ancient population from Sudanese Nubia 350–550 CE. *American Journal of Physical Anthropology*, Volume 143, Issue 1, pg. 151–154

Ascenzi A., 1969. Microscopy and prehistoric bone. In Brothwell DR., Higgs E, editors. Science in Archaeology. London: Thames and Hudson, pg. 526-538

Athanassiou-Metaxa M., Kirkos J., Koussi A., Hatzipantelis E., Tsatra I., Economou M., 2002. Avascular necrosis of the femoral head among children and adolescents with sickle cell disease in Greece. *Haematologica*, 87 (7), pg. 771-2

Augustin G., Antabak A., Davila S., 2007. The periosteum. Part I: anatomy, histology and molecular biology. *Injury*, 38, pg. 1115-1130

Azam M., Bhatti N., 2006. Lamellation of the diploe in the skulls of patients with sickle cell anaemia. *Archives of Children Disease*, 91 (9), pg. 735

Bain Barbara J., David M. Clark, Bridget S. Wilkins, 2010. Bone Marrow Pathology, 3rd edition

Balasse M., Bocherens H. and Mariotti A., 1999. Intra-bone variability of collagen and apatite isotopic composition used as evidence of a change in diet. *Journal of Archaeological Science*, 26, pg. 593-598

Baltas I., Tsoulfa S., Sakellariou P., Vogas V., Fylaktakis M., Kondodimou A., 1994. Post-traumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus and outcome. *Neurosurgery*, 35 (3), pg. 422-6

Balter Michael, 2010. Archaeology: The Tangled Roots of Agriculture. *Science*, 327 (5964), pg. 404–406

Bar-Yosef O. and A. Belfer-Cohen, 1989a. The Levantine PPNB interaction sphere. In: I.Herskovitz (ed.) Peoples and Cultures in Change: Anthropological and Archaeological Studies from the Upper Palaeolithic through the Mesolithic of Europe and the Levant. *BAR International Series*, 508. Oxford, pg. 59-72

Bar-Yosef O. and A. Belfer-Cohen, 1989b. The Origins of Sedentism and Farming Communities in the Levant. *Journal of World Prehistory*, 3 (4), pg. 447-498

Bar-Yosef O. and A. Belfer-Cohen, 1991. From sedentary hunter-gatherers to territorial farmers. In: S.A. Gregg (ed.) Between Bands and States. pg.181-202. Center for

Archaeological Investigations, Occasional Paper No. 9. Southern Illinois University Press: Carbondale, Illinois.

Bar-Yosef O. 1998. The Natufian Culture in the Levant, threshold to the origins of agriculture. *Evolutionary Anthropology* 6, pg. 159-177

Bar-Yosef O. and A. Belfer-Cohen, 2002. Facing environmental crisis. Societal and cultural changes at the transition from the Younger Dryas to the Holocene in the Levant. In: *The Dawn of Farming in the Near East*. Edited by R.T.J. Cappers and S. Bottema, pp. 55–66. *Studies in Early Near Eastern Production, Subsistence and Environment* 6. Berlin: Ex oriente

Barlow T., 1894. Infantile scurvy and its relation to rickets. *Lancet* 10, pg. 1075-1079

Bass W.M., 1987. *Human Osteology: A Laboratory and Field Manual*. 3rd ed. Missouri Archaeological Society, Columbia

Battaglia V., Fornarino S., Al-Zahery N., Olivieri A., Pala M., Myres NM., King RJ., Rootsi S., Marjanovic D., Primorac D., Hadziselimovic R., Vidovic S., Drobic K., Durmishi N., Torroni A., Santachiara-Benerecetti AS., 2009. Y-chromosomal evidence of the cultural diffusion of agriculture in Southeast Europe. *European Journal of Human Genetics*, 17 (6), pg. 820-30

Beaumont C., 2004. Molecular mechanisms of iron homeostasis. *Medical Science (Paris)*, 20 (1), pg. 68-72

Beck W., 1991. Diagnosis of megaloblastic anemia. *Annual Review of Medicine*, 32, pg. 311-322

Berge Jean-François and Jean Guilaine, 2009. The 8200 cal BP abrupt environmental change and the Neolithic transition: A Mediterranean perspective. *Quaternary International*, issues 1-2, pg. 31-49

Berglund Björn, 2003. Human impact and climate changes-synchronous events and a causal link? *Quaternary International*, 105, pg. 7-12

Bertalanffy L., 1969. General System Theory. New York: George Braziller, pg. 139-1540

Beutler E., Felitti V., Gelbart T., Waalen J., 2008. Haematologic effects of the C282Y HFE mutation in homozygous and heterozygous states among subjects of northern and southern European ancestry. *British Journal of Hematology*, 120 (5), pg. 887-93

Bintliff J.L., 1981. Archaeological and the Holocene evolution of coastal plains in the Aegean and Circum-Mediterranean. pp: 11-31. In: D. Brothwell & G.W. Dimbleby (Eds). Environmental Aspects of Coasts and Islands. *BAR*, Oxford

Blom Deborah E., Jane E. Buikstra, Linda Keng, Paula D. Tomczak, Eleanor Shoreman, Debbie Stevens-Tuttle, 2005. Anemia and childhood mortality: Latitudinal patterning along the coast of pre-Columbian Peru. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 127, issue 2, pg. 152-169

Bocquet-Appel J.P, Masset C., 1982. Farewell to paleodemography. *Journal of Human Evolution*, 11, pg. 321-333

Bocquet-Appel J.P, Masset C., 1985. Paleodemography: Resurrection or Ghost? *Journal of Human Evolution*, 14, pg. 107-111

Bocherens H. and Drucker D., 2003. Trophic level isotopic enrichment of carbon and nitrogen in bone collagen: case studies of ancient and modern terrestrial ecosystems. *International Journal of Osteoarchaeology*, 13, pg. 46-53

Boserup E., 1965. The conditions of agricultural growth. London. Allen and Unwin

Bothwell TH., 1995. Overview and mechanisms of iron regulation. *Nutritional Review*, 53, pg. 237-45

Bottema S., 1974. Late Quaternary vegetation history of northwest Greece. Doctoral thesis, University of Groningen

Bottema S., 1995. The Younger Dryas in the Eastern Mediterranean. *Quaternary Science Reviews*, Volume 14, Issue 9, pg. 883-891

Bottema S., 2003. The vegetation history of the Greek Mesolithic. In "*The Greek Mesolithic, problems and perspectives*". Ed. N. Galanidou and C. Perles. British School at Athens studies, *BSA*, pg. 33-51

Bourne G.H., 1944. Records in the older literature of tissue changes in Scurvy. *Proceedings of Royal Society of Medicine*, 37, pg. 512-516

Bradley D.G., 2000. Mitochondrial DNA diversity and origins of domestic livestock. In C. Renfrew and K.Boyle (eds). *Archaeogenetics: DNA and the population prehistory in Europe*, pg. 315-320

Brasitus TA., 1983. Parasites and malabsorption. *Clinical Gastroenterology*, 12, pg. 495-510

Brendan P., Lucey BA., Gary P., March Jr., BA., Grover M., Hutchins, MD., 2002. Marked Calvarial Thickening and Dural Changes Following Chronic Ventricular Shunting for Shaken Baby Syndrome. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, volume 127, no. 1, pg. 94–97

Brickley M., Ives R., 2006. Skeletal manifestations of infantile scurvy. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 129, pg.163-172

Brickley M., Ives R., 2008. The bioarchaeology of metabolic bone disease. Academic Press; San Diego

Brickley M., S. Mays, R. Ives 2010. Evaluation and interpretation of residual rickets deformities in adults. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 20, issue 1, pg. 54 – 66

Brissot P., Lockitch G., Ganz T., Hayden MR., Goldberg YP., 2004. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nature Genetics*, 36 (1), pg. 77-82

Brooks ST., Suchey JM., 1990. Skeletal age determination based on the os pubis, a comparison of the Ascadi-Nemereski and Suchey-Brooks methods. *Human Evolution*, 5, pg. 227-238

Brothwell D.R. and A.T. Sandison, 1967. Diseases in Antiquity: A survey of diseases, injuries and surgeries of early populations. Brothwell D.R. and A.T. Sandison ed. Springfield, Illinois. Charles V. Thomas

Brown Matthew, Donald J. Ortner, 2011. Childhood scurvy in a medieval burial from Mavanska Mitrovica, Serbia. *International Journal of Osteoarchaeology*, 21 (2), pg. 197-207

Buckberry J.L and A.T. Chamberlain 2002. Age estimation from the auricular surface of the illium, a revised method. *American Journal of Physical Anthropology*, 119, pg.231-239

Buckee CO., Jolley KA., Recker M., Penman B., Kriz P., Gupta S., Maiden MC., 2008. Role of selection in the emergence of lineages and evolution. *Proceedings of the Natural Academy of Science*, USA, 105, 39, pg.15082-7

Buckley H., 2000. Subadult health and disease in prehistoric Tonga, Polynesia. *American Journal of Physical Anthropology*, 113, pg. 481-506

Buetow S. and T. Kenealy, 2000. Evidence-based medicine: the need for a new definition *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, volume 6, issue 2, pg. 85 - 92

Buikstra E.J., 1977. Biocultural dimensions of archaeological study: a regional perspective. In: Biocultural adaptation in prehistoric America, pg. 67-84. University of Georgia Press

Buikstra E.J. and D. Cook, 1980. Paleopathology: An American account. *Annual Review of Anthropology*, 9, pg. 433-470

Buikstra E.J. and L.W. Konigsberg 1985. Paleodemography: Critiques and Controversies. *American Anthropologists*, 87, pg. 316-33

Buikstra E.J., Konigsberg L.W., Bullington J., 1986. Fertility and the development of agriculture in the prehistoric Midwest. *American Antiquity*, 51, pg. 528-546

Buikstra E.J. and D.H. Ubelaker, 1994. Standards for data collection from human skeletal remains. Fayetteville, Arkansas: Arkansas Archaeological Society

Buikstra E.J. and L. Beck, (eds.), 2006. Bioarchaeology: the Contextual Study of Human Remains. Buikstra J. and L. Beck, eds. Elsevier

Buikstra E.J., Lagia A., 2009. Bioarchaeological approaches to Aegean Archaeology. In "New directions in the skeletal biology in Greece". Ed. L. Schepartz, S. Fox and Ch. Bourbou. *Occasional Wiener Laboratory Series*, pg. 7-31

Bunyavanich Supinda, Christopher P. Landrigan, Anthony J. McMichael and Paul R. Epstein, 2003. The Impact of Climate Change on Child Health. *Ambulatory Pediatrics*, volume 3, issue 1, pg. 44-52

Burger J., Kirchner M., Bramanti B., Haak W., Thomas MG., 2007. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. *Proceedings of the Natural Academy of Science USA*, 104 (10), pg. 3736-41

Burgener FA., Korman M., 1991. Differential diagnosis in conventional radiology. New York, NY: Thieme, 6, pg. 134

Burkett Virginia R., Douglas A. Wilcox, Robert Stottlemeyer, Wylie Barrow Dan Fagre, Jill Baron, Jeff Price, Jennifer L. Nielsen, Craig D. Allen, David L. Peterson, Greg Ruggerone and Thomas Doyle, 2005. Nonlinear dynamics in ecosystem response to climatic change: Case studies and policy implications. *Ecological Complexity* volume 2, issue 4, pg. 357-394

Burton O.J., Travis JM., 2008. Landscape structure and boundary effects determine the fate of mutations occurring during range expansion. *Heredity*, 101 (4), pg. 329-340

Burton O.J., Travis JM., 2008. The frequency of fitness peak shifts is increased at expanding range margins due to mutation surfing. *Genetics*, 179 (2), pg. 941-50

Camberlein E., G. Zanninelli, L. Detivaud, A.R. Lizzi, F. Sorrentino, S. Vacquer, M.B. Troadec, E. Angelucci, E. Abgueuen, O. Loreal, 2008. Anemia in thalassemia patients targets hepatic hepcidin transcript levels independently of iron metabolism genes controlling hepcidin expression. *Haematologica*, 93 (1), pg. 111-115

Carlie-Thiele P., 1995. Scurvy: investigations on the human skeleton using macroscopic and microscopic, radiological methods. *Journal of Paleopathology* 7, pg. 88-99

Carlie-Thiele P., 1996. Spuren von Mangelkrankungen an steinzeitlichen Kinderskeleten-Vestiges of deficiency diseases in Stone age child skeletons. In Schultz M., editor. Fortschritte in der Palaopathologie und Osteoarchaologie-Advances in Pleopathology and Osteoarchaeology. Gottingen Verlag Erich Goltze. pg. 201-217

Carlie-Thiele P., M. Schultz, 1997. Microscopic differential diagnosis of so called cribra orbitalia-a contribution to the etiology of orbital porotic hyperostosis. *American Journal of Physical Anthropology*, supplement 24, pg. 88-104

Carlson DS., Armelagos GJ., van Gerven DP., 1974. Factors influencing the etiology of cribra orbitalia in prehistoric Nubia. *Journal of Human Evolution* 3, pg. 405-410

Carmel R., Green R., Rosenblatt DS., Watkins D., 2003. Update of cobalamin, folate and homocysteine. Hematology American Society, *Hematology Education Program*, pg. 62-81

Carter R., Mendis KN., 2002. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clinical Microbiology Review*, 15 (4), pg. 564-594

Carter K., Worwood M., 2007. Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with disease. *International Journal of Laboratory Hematology*, 29 (2), pg. 92-110

Cattaneo C., Gelsthorpe K., Phillips P. and Sokol R. J, 1995. Differential Survival of Albumin in Ancient Bone. *Journal of Archaeological Science*, volume 22, issue 2, pg. 271-276

Cavallari B.J., Rosenmeier M.F., 2006. A Stable Isotopic Record of Holocene Climate Change from Greek Macedonia. American Geophysical Union, Fall Meeting, abstract, #PP43A-1230, July and August 2005

Cavalli-Sforza L.L., Piazza A., 1993. Human Genomic Diversity in Europe; a summary of recent research and prospects for the future. *European Journal of Human Genetics*, 1 (1), pg. 3-18

Cavalli-Sforza L.L., Luigi L., Francesco Cavalli-Sforza, 1995. The Great Human Diasporas: The History of Diversity and Evolution. Translated by Sarah Thomas. Reading, Mass.: Addison-Wesley

Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W., 2003. The Application of Molecular Genetic Approaches to the Study of Human Evolution. *Nature Genetics*, Supplement 33, pg. 266–275

Ceylan C., Miskioğlu M., Colak H., Kiliçcioğlu B., Ozdemir E., 2007. Evaluation of reticulocyte parameters in iron deficiency, vitamin B (12) deficiency and beta-thalassemia minor patients. *International Journal of Laboratory Hematology*, 29 (5), pg. 327-34

Chamberlain Andrew, 2009. Archaeological Demography. *Human Biology*, 81 (2-3), pg. 275-286

Chatterjee I.B., 1961. Aspects of ascorbic acid biosynthesis in animals. *Annals of New York Academy of Science*, 92, Art. 1, pg. 36-55

Chikhi L., Nichols RA., Barbujani G., Beaumont MA., 2002. Y genetic data support the Neolithic demic diffusion model. *Proceedings of the Natural Academy of Science, USA*, 99 (17), pg. 11008-13

Clayton David and Michael Hills, 1993. *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford University Press

Clemetson CAB, 2003. Child abuse or Barlow's disease? *Pediatrics International* 45, pg. 758

Clune J., Misevic D., Ofria C., Lenski RE., Elena SF., Sanjuán R., 2008. Natural selection fails to optimize mutation rates for long term adaptation on rugged fitness landscapes. *Plos Computer Biology*, 4 (9), pg. e1000187

Cockburn A., Cockburn E., 1998. *Mummies, disease and ancient cultures*. Cambridge: Cambridge University Press

Cohen M.N., Armelagos G.J., 1984. *Paleopathology at the origins of agriculture*. New York Academic Press, pg. 615

Cohen M.N., 1989. *Health and the rise of civilization*. New Haven: Yale University Press

Conolly James, Sue Colledge, Keith Dobney^c, Jean-Denis Vigne, Joris Peters, Barbara Stopp, Katie Manning and Stephen Shennan, 2011. Meta-analysis of zooarchaeological data from SW Asia and SE Europe provides insight into the origins and spread of animal husbandry. *Journal of Archaeological Science*, volume 38, issue 3, pg. 38-545

Conrad M.E., Umbreit, J.N., Moore, E.G., Hainsworth, L.N., Porubcin M., Simovich M.J., Nakada, M.T., Dolan K., Garrick M.D., 2000. Separate pathways for cellular uptake of ferric and ferrous iron. *American Journal of Physiological Gastrointestinal Liver Physiology*, volume 279, issue 4, pg. G767-774

Conrad M.E., Jay N. Umbreit, 2000. Iron absorption and transport - An update. *American Journal of Hematology*, 64, pg. 287-298

Cook JD., 1995. Adaptation in iron metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition* 51, pg. 301-308

Corruccini R., Brandon E., Handler J., 1989. Inferring fertility from relative mortality in historically controlled cemetery remains from Barbados. *American Antiquity*, volume 54, n.3, pg. 609-614

Cuvier G., 1820. Recherches sur les Ossements Fossiles. Volume 4. Paris: G. Dufour et E. d' Ocagne

Cybulski J.S., 1977. Cribra orbitalia, a possible sign of anemia in early historic native populations of the British Columbia Coast. *American Journal of Physical Anthropology* 47, pg. 31-40

Dahnert W., 1993. Radiology review manual. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins, pg. 61

Dale A., Schoeller, P., 1999. Isotope Fractionation: Why Aren't We What We Eat? *Journal of Archaeological Science*, volume 26, issue 6, pg. 667-673

Dallman P.R., Siimes M.A., Steckel A., 1980. Iron-deficiency in infancy and childhood. *American Journal of Clinical Nutrition*, 33, pg. 86-118

Das K.C., Das M., Mohanty D., Jadaon M.M., Gupta A., Marouf R., Easow S.K., 2005. Megaloblastosis: from morphos to molecules. *Medical Principal of Practice*, 14 supplement 1, pg. 2-14

Davison K., Pavel Dolukhanov, Graeme R. Sarson and Anvar Shukurov, 2006. The role of waterways in the spread of the Neolithic. *Journal of Archaeological Science*, volume 33, issue 5, pg. 641-652

Davison K., P.M. Dolukhanov, G.R. Sarson, A. Shukurov and G.I. Zaitseva, 2009. Multiple sources of the European Neolithic: Mathematical modelling constrained by radiocarbon dates. *Quaternary International*, volume 203, issues 1-2, pg. 10-18

DeGusta D., 2010. Cribra orbitalia: a non-human primate perspective. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 20, issue 5, pg. 597-602

De Domenico I., McVey Ward D., Kaplan J., 2008. Regulation of iron acquisition and storage: consequences for iron-linked disorders. *Natural Review of Molecular Cell Biology*, 1, pg. 72-81

Delanghe J.R., Langlois M.R., 2002. Haptoglobin polymorphism and body iron stores. *Clinical Chemistry of Laboratory Medicine*, 40 (3), pg. 212-6

Delanghe J.R., Langlois M.R., De Buyzere M.L., Torck M.A., 2007. Vitamin C deficiency and scurvy are not only a dietary problem but are codetermined by the haptoglobin polymorphism. *Clinical Chemistry*, 53, pg. 128-36

De Lima G.A., Grotto H.Z., 1985. Differentiation of iron deficiency and the anemia of chronic disease. *Journal of Family Practice*, 20 (1), pg. 35-9

Denic S., Agarwal M.M., 2007. Nutritional iron deficiency: an evolutionary perspective. *Nutrition*, 23 (7-8), pg. 603-14

Denic S., Frampton C., Nagelkerke N., Nicholls M.G., 2007. Consanguinity affects selection of alpha-thalassemia genotypes and the size of populations under selection pressure from malaria. *Annals of Human Biology*, 34 (6), pg. 620-31

Denic S., Nicholls M.G., 2007. Genetic benefits of consanguinity through selection of genotypes protective against malaria. *Human Biology*, 79 (2), pg. 145-58

Denic S., Nagelkerke N., Agarwal M.M., 2008. Consanguineous marriages and endemic malaria: can inbreeding increase population fitness? *Journal of Malaria*, 7, pg. 150

Dennell RW., 1985. Neolithic Advances: The Neolithic transition and the genetics of population in Europe. *Science*, 227 (4962), pg. 1331

Dennel R., 1992. The origins of crop agriculture in Europe. In C. Wesley Cowan and P. J. Watson (eds.). *The origins of agriculture: an international perspective*: pg. 71-100

Di Giacomo F., Luca F., Popa L.O., Akar N., Anagnou N., Banyko J., Brdicka R., Barbujani G., Papola F., Ciavarella G., Cucci F., Di Stasi L., Gavrilu L., Kerimova M.G., Kovatchev D., Kozlov A.I., Loutradis A., Mandarino V., Mammi' C., Michalodimitrakis E.N., Paoli G., Pappa K.I., Pedicini G., Terrenato L., Tofanelli S., Malaspina P., Novelletto A., 2004. Y chromosomal haplogroup J as a signature of the post-neolithic colonization of Europe. *Human Genetics*, 115 (5), pg. 357-71

Djuric M., P. Milovanovic, A. Janovic, M. Draskovic, K. Djukic and P. Milenkovic, 2008. Porotic lesions in immature skeletons from Stara Torina, late medieval Serbia. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 18, issue 5, pg. 458–475

Distante S., Robson K.J., Graham-Campbell J., Arnaiz-Villena A., Brissot P., Worwood M., 2004. The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. *Human Genetics*, 115 (4), pg. 269-279

Doebley J.F., Gaut B.S., Smith B.D., 2006. The molecular genetics of crop domestication. *Cell*, 2006. 127 (7), pg. 1309-21

Douna V., Liapi D., Kampourakis D., Repapinou Z., Papassotiriou I., Stamoulakatou A., Poziopoulou C., Kanavakis E., Traeger-Synodinos J., 2008. First observation of Hb Taybe {Codons 38/39 (-Acc) Thr-->0 (alpha1)} in Greece: clinical and hematological findings in patients with co-inherited alpha+- thalassemia mutations. *Hemoglobin*, 32 (4), pg. 371-8

Duday H., 1981. Les restes humaine de la grotte de Kitsos. La grotte préhistorique de Kitsos (Attique), tome II, par N. Lambert, 463-547

Duntas L.H., Papanastasiou L., Mantzou E., Koutras DA., 1999. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Experimental Clinical Endocrinological Diabetes*, 107 (6), pg. 356-60

Du X., She E., Gelbart T., Truksa J., Lee P., Xia Y., Khovananth K., Mudd S., Mann N., Moresco E.M., Beutler E., Beutler B., 2008. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science*, 320 (5879), pg. 1088-92

Eckhardt Robert B., 2001. Genetic Research and Nutritional Individuality. *Journal of Nutrition*, 13, pg. 336S-339S

Edmonds Christopher A., Anita S. Lillie, and L. Luca Cavalli-Sforza, 2004. Mutations arising in the wave front of an expanding population. *Proceedings of the Natural Academy of Science USA*, 101 (4), pg. 975–979

El-Najjar M.Y., 1967. Maize, malaria and the anemias in the pre-Columbian New World. *Yearbook of Physical Anthropology*, 20, pg. 329-337

El-Najjar M.Y., Ryan D.J., Turner II C.G., Lozoff B., 1976. The etiology of porotic hyperostosis among the prehistoric and historic Anasazi Indians of southwestern United States. *American Journal of Physical Anthropology*, 44, pg. 477-498

Epstein Paul R., 2001. Climate change and emerging infectious diseases. *Microbes and Infection*, volume 3, issue 9, pg. 747-754

Evison M.P., Kyparissi N., Stravopodi E., Fieller N. and Smilie D., 2000. An ancient HLA type from a paleolithic skeleton from Theopetra cave, Greece. In “Theopetra cave: Twelve years of excavation and research 1987-1998”. *Proceedings of the International Conference*, Trikala, Greece, 6-7 November 1998, pg. 109-119

Evison M.P., 2001. Ancient DNA in Greece: Problems and prospects. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, vol. 247, n. 3, pg. 673-678

Exner Stefan, Gottfried Bogusch and Roman Sokiranski, 2004. Cribra orbitalia visualized in computed tomography. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, volume 186, issue 2, pg. 169-172

Ezzo J., 1994. Paleonutrition at grasshopper Pueblo, Arizona. In Sobolik KD, editor. Paleonutrition: the diet and health of prehistoric Americans. Carbondale: Center for Archaeological Investigations, Southern Illinois University, Carbondale, Il., pg. 265-279

Facchini F., E. Rastelli and P. Brasili, 2004. Cribra orbitalia and cribra cranii in Roman skeletal remains from the Ravenna area and Rimini (I–IV century AD). *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 14, issue 2, pg. 126–136

Facorellis, Y., 2003. Radiocarbon dating the Greek Mesolithic. In "*The Greek Mesolithic, problems and perspectives*". Ed. N. Galanidou and C. Perles. British School at Athens studies (BSA), pg. 51-69

Faerman M., Nebel R., Filon D., Thomas MG., Bradman N., Ragsdale B., Schultz M., Oppenheim A., 2000. From a dry bone to a genetic portrait: a case study of sickle-cell anemia. *American Journal of Physical Anthropology*, 111, pg. 153-163

Fairbanks VF., Beutler E., 1972. Erythrocyte disorders: anemias related to disturbance of hemoglobin synthesis. In: Williams W.J., Beutler E., Erslev A.J., Rundles R.W., eds. Hematology. New York, NY: McGraw-Hill, pg. 305-326

Fairgrieve SI., Molto JE., 2000. Cribra orbitalia in two temporally disjunct population samples from the Dakhleh Oasis, Egypt. *American Journal of Physical Anthropology* 111, pg. 319-331

Falzacappa Verga MV., Casanovas G., Hentze MW., Muckenthaler MU., 2008. A bone morphogenetic protein (BMP)-responsive element in the hepcidin promoter controls HFE-2 mediated hepatic hepcidin expression and its response to IL-6 in cultured cells. *Journal of Molecular Medicine*, 86 (5), pg. 531-40

Falys C.G., M.E. Lewis, 2010. Proposing a way forward: A review of standardisation in the use of age categories and ageing techniques in osteological analysis (2004-2009) *International Journal of Osteoarchaeology*. Article PDF on line

Farrand W.R., 2000. Depositional History of Franchthi Cave: Stratigraphy, Sedimentology, and Chronology. Bloomington

Federal Geographic Data Committee, Geologic Data Subcommittee, 2006. FGDC digital cartographic standard for geologic map symbolization. Washington DC: Federal Geographic Data Committee. Document Number FGDC– STD–013–2006, pg. 290

Finberg K.E., Heeney M.M., Campagna D.R., Aydinok Y., Pearson H.A., Hartman K.R., Mayo M.M., Samuel S.M., Strouse J.J., Markianos K., Andrews N.C., Fleming M.D., 2008. Mutations in TMPRSS6 serine cause iron refractory iron-deficiency anemia. *Nature Genetics*, 40 (5), pg. 569-71

Fishpool S.J., Suren N., Roncaroli F., Ellis H., 2007. Middle meningeal artery hemorrhage: an incorrect name. *Clinical Anatomy*, 20 (4), pg. 371-5

Flannery K.V., 1968. Archaeological Systems Theory and Early Mesoamerica. *Anthropological Archaeology in the Americas*, ed. by B. J. Meggers, 67-87. Washington, Anthropological Society of Washington

Fleming R.E., Bacon B.R. 2005. Orchestration of iron homeostasis. *New England Journal of Medicine*, 352 (17), pg.1741-4

Flint J., Harding R.M., Clegg J.B., Boyce A.J., 1993. Why are some genetic diseases common? Distinguishing selection from other processes by molecular analysis of globin gene variants. *Human Genetics*, 91 (2), pg. 91-117

Flohr S., Schultz M., 2009. Differential diagnosis of mastoid hypocellularity in human skeletal remains. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 140, issue 3, pg. 442-453

Folgueras A.R., de Lara F.M., Pendás A.M., Garabaya C., Rodríguez F., Astudillo A., Bernal T., Cabanillas R., López-Otín C., Velasco G., 2008. Membrane-bound serine protease matriptase-2 (Tmprss6) is an essential regulator of iron homeostasis. *Blood*, 112 (6), pg. 2539-45

Folpe Andrew L. and Carrie Y. Inwards, 2009. Bone and Soft Tissue Pathology. Mayo Clinic, Rochester, MN

Fowler B., 1998. Genetic defects of folate and cobalamin metabolism. *European Journal of Pediatrics*, 157 supplement 2, pg. S60-6

Frantzidou F., Dumaidi K., Spiliopoulou A., Antoniadis A., Papa A., Echovirus 15 and autumn meningitis outbreak among children, Patras, Greece, 2005. *Journal of Clinical Virology*, 40 (1), pg. 77-9

Froehle A.W., C.M. Kellner and M.J. Schoeninger, 2010. FOCUS: effect of diet and protein source on carbon stable isotope ratios in collagen: follow up to Warinner and Tuross (2009). *Journal of Archaeological Science*, 37, pg. 2662-2670

Frost H.M, 1958. Preparation of thin undecalcified bone sections by rapid manual method. *Stain Technology*, 33, pg. 273-277

Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Werner ER., Wernerr-Felmayerv G., Dierich MP., Wachter H., 1991. Immune activation and the anemia associated with chronic inflammatory disorders. *European Journal of Hematology*, 46, pg. 65-70

Fuchs M., 2007. An assessment of human versus climatic impacts on Holocene soil erosion in NE Peloponnese, Greece. *Quaternary Research*, volume 67, issue 3, pg. 349-356

Fuller D.Q., 2007. Contrasting patterns in crop domestication and domestication rates: recent archaeobotanical insights from the Old World. *Annals of Botany* (London), 100 (5), pg. 903-24

Gage Timothy B. and Sharon De Witte, 2009. What Do We Know about the Agricultural Demographic Transition? *Current Anthropology*, volume 50, number 5, pg. 649-655

Galop Didier, Laurent Carozza, Michel Magny and Jean Guilaine, 2009. Rhythms and causalities of the anthropisation dynamics in Europe between 8500 and 2500 cal BP.

Sociocultural and/or climatic assumptions. *Quaternary International*, volume 200, issues 1-2, pg. 1-3

Ganz T., 2003. Hecpudin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 102 (3), pg. 783-788

Gardenghi S., M.F. Marongiu, P. Ramos, E. Guy, L. Breda, A. Chadburn, Y. Liu, N. Amariglio, G. Rechavi, E. A. Rachmilewitz, 2007. Ineffective erythropoiesis in-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood*, 109 (11) pg. 5027 – 5035

Garland AN., 1993. An introduction to the histology of of exhumed mineralized tissues. In Gruppe G, Garland AM, editors. “Histology of ancient human bone: methods and diagnosis”. Berlin: Springer-Verlag, pg. 1-16

Geraga, M., Papatheodorou, G., Tsaila-Monopolis, St., Ferentinos, G., 2002. Palaeoclimate and Human Culture Evolution During The Prehistoric Age In The SW Aegean Sea, Greece. EGS XXVII General Assembly, Nice, 21-26, abstract #2680

Germana F., Ascenzi A., 1980. Porotic hyperostosis in Sardinia. *Journal of Human Evolution*, 9, pg. 75-78

Giannakopoulos I., Leotsinidis M., Diamantopoulos S., Makrakis K., Ellina A., Giannakopoulos A., Papanastasiou DA., 2008. Rarity of bacterial and viral meningitis in areas of western Greece with fewer than 2000 inhabitats. *Journal of Infectious Disease*, 61 (1), pg. 54-7

Gibbard P.L., Head, M.J., Walker M.J.C. and the Subcommission on Quaternary Stratigraphy, 2009. Formal ratification of the Quaternary System/Period and the Pleistocene Series/Epoch with a base at 2.58 Ma. *Journal of Quaternary Science*, volume 25, pg. 96-102

Gibson R.S., 2007. The role of diet and host-related factors in nutrient bioavailability and thus in nutrient-based dietary requirement estimates. *Food of Nutriion Bulletin*, 28, (1 Suppl. International), pg. S77-100

Glen-Haduch E., Szostek K., Glab H., 1997. Cribra orbitalia and trace element content in human teeth from neolithic and early bronze age graves in southern Poland. *American Journal of Physical Anthropology*, 103, pg. 201-207

Gompakis N., Economou M., Tsantali C., Kouloulis V., Keramida M., Athanasiou-Metaxa M., 2007. The effect of dietary habits and socioeconomic status on the prevalence of iron deficiency in children of northern Greece. *Acta Haematologica*, 117 (4), pg. 200-4

Gosiewska Anna, Fatemeh Mahmoodian and Beverly Peterkofsky, 1996. Gene Expression of Iron-Related Proteins during Iron Deficiency Caused by Scurvy in Guinea Pigs. The regulation of expression of hepatic iron-related proteins was examined during iron deficiency caused by scurvy in guinea pigs. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, volume 325, issue 2, pg. 295-303

Gosse L.A., 1855. Essai sur les déformations artificielle du crâne. *Annales de Hygiène Publique et Médecine Legale*, series 2, 3, pg. 317-393, series 2, 4, pg. 1-83

Götz, W., 1988. Histologische Untersuchungen an Cribra Orbitalia. Ein Beitrag zur Paläopathologie des Orbitadaches. Doctoral Thesis, Medical Faculty, University of Göttingen

Gradstein, F., Ogg, J. and Martin van Kranendonk, 2008. On the geologic time scale 2008. *Newsletters on Stratigraphy*, vol. 43/1, pg. 5-13

Grauer ALM., 1993. Pattern of anemia and infection from medieval York, England. *American Journal of Physical Anthropology*, 91, pg. 203-213

Guillem F., Lawson S., Kannengiesser C., Westrman M., Baumont C. and Grandchamp B., 2008. Two nonsense mutataions in the TMPRSS6 gene in a patient with microcytic anemia and iron defieciency. *Blood*, 112 (5), pg. 2089-91

Guy Jalut, Jean Jacques Dedoubat, Michel Fontugne and Thierry Otto, 2009. Holocene circum-Mediterranean vegetation changes: Climate forcing and human impact. *Quaternary International*, volume 200, issues 1-2, pg. 4-18

Haak W., Forster P., Bramanti B., Matsumura S., Brandt G., Tänzer M., Villems R., Renfrew C., Gronenborn D., Alt KW., Burger J., 2006. Ancient DNA from the first European farmers in 7500 year old Neolithic sites. *Science*, 312 (5782), pg. 1875

Hackett CJ., 1981. Microscopical focal destruction (tunnels) in exhumed human bones. *Medical Science Law*, 21, pg. 234-265

Hallberg L., 2001. Perspectives on Nutritional Iron Deficiency. *Annual Review of Nutrition*, 21, pg. 1-21

Halvorsen S., Bechensteen AG., 2002. Physiology of erythropoietin during mammalian development. *Acta Paediatrica Supplement*, 91, pg. 17-26

Hansen J.M., 1991. The Palaeoethnobotany of Franchthi Cave. Excavations at Franchthi cave, Greece. Indiana University Press, Bloomington and Indianapolis

Hanson Douglas B. and Jane E. Buikstra, 1987. Histomorphological alteration in buried human bone from the Lower Illinois Valley: Implications for Paleodietary Research. *Journal of Archaeological Science*, 14, pg. 549-6

Hapiot L., 2003. Malaria and porotic hyperostosis in the Aegean world from the Paleolithic to the Geometrical period. *Paleopathology Newsletter*, 122, pg. 11-4

Harrington AM., Ward PC., Kroft SH., 2008. Iron deficiency anemia, beta-thalassemia minor, and anemia of chronic disease: a morphologic reappraisal. *American Journal of Clinical Pathology*, 129 (3), pg. 466-71

Harris EE., Meyer D., 2006. The molecular signature of selection underlying human adaptations. *American Journal of Physical Anthropology*, Supplement 43, pg. 89-130

Harsányi L., 1993. Differential diagnosis of human and animal bone. In Gruppe G, Garland AN, editors. *Histology of ancient human bone: methods and diagnosis*. Berlin: Springer-Verlag, pg. 79-94

Hassan, FA. 1981. *Demographic Archaeology*. New York, Academic Press

Hegazy AA., Zaher MM., Abd El-Hafez MA., Morsy AA., Saleh RA., 2010. Anemia and blood levels of lead, copper, zinc and iron among children. *BMC Research Notes*, 12, 3 (1), pg. 133

Hershkovitz I., B. Ring, M. Speirs, E. Galili, M. Kislev, G. Edelson and A. Hershkovitz, 1991. Possible congenital hemolytic anemia in prehistoric coastal inhabitants of Israel. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 85, issue 1, pg. 7–13

Hershkovitz I., Rothchild BM., Latimer B., Dutour O., Leonetti G., Greenwald CM., Rothchild C., Jellema LM., 1997. Recognition of sickle cell anemia in skeletal remains of children. *American Journal of Physical Anthropology*, 104, pg. 213-226

Hershkovitz I., Greenwald CM., Latimer B., Jellema SW-B., Eshed V., Dutour O., Rothchild BM., 2002. Serpens Endocrania Symmetrica (SES): a new term and a possible clue for identifying intrathoracic diseases in skeletal populations. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 118, issue 3, pg. 201-216

Hettwer-Steeger Ingrid, 2005, προσωπική επικοινωνία

Hess Jeremy J., Josephine N., Malilay Alan J. Parkinson, 2008. Climate Change: The Importance of Place. *American Journal of Preventive Medicine*, volume 35, issue 5, pg. 468-478

Hodges Denise C., 1987. Health and agricultural intensification in the prehistoric valley of Oaxaca, Mexico. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 73, issue 3, pg. 323–332

Hollar MA., 2001. The hair-on-end sign. *Radiology*, 221, pg. 347-348

Hooton EA., 1930. The Indians of Pecos Pueblo: A study of their skeletal remains. Yale University Press, New Haven

Hrdlička A., 1914. Special notes on some of the pathological conditions shown by the skeletal material of the ancient Peruvians. *Smithsonian Miscellaneous Collections*, 61, pg. 57-69

Hume JC., Lyons EJ., Day KP., 2003. Human migration, mosquitoes and the evolution of *Plasmodium falciparum*. *Trends in Parasitology*, 19 (3), pg. 144-9

Huss-Asmore R., A.H. Goodman and G.J. Armelagos, 1982. Nutritional inferences from paleopathology. *Advances in Archaeological Methods and Theory* 5, pg. 395-474

Iezzi Carina, 2009. Health of the Mycenaean women of east Lokris. In “New directions in the skeletal biology in Greece”. Ed. L. Schepartz, S. Fox and Ch. Bourbou. *Occasional Wiener Laboratory Series*, pg. 175-192

Ingvarsson-Sundström A., 2003. Children lost and found. A bioarcheological study of middle Helladic children in Asine with comparison to Lerna. Dissertation thesis, Department of Archaeology, Upsala University, Sweden

Ingvarsson-Sundström, A., M.P. Richards, S.Voutsaki, 2009. Stable isotope analysis of the middle Helladic population from two cemeteries at Asine: Barbouna and the east cemetery. *Mediterranean Archaeology and Archaeometry*, vol. 9, n. 2., pg. 1-14

Jabbour N., Di Giuseppe JA., Usmani S., Tannenbaum S., 2010. Copper deficiency as a cause of reversible anemia and neutropenia. *Connecticut Medical*, 74 (5), pg. 261-3

Jacques C., M.Boukoba, M.Polivka, A.Ferrario, B.George and J. J.Merland, 2000. Cranial epidural tuberculoma: a case report. *Acta Radiologica*, volume 41, issue 4, pg. 367-370

Jacobi K, and ME Danforth, 2002. Analysis of inter-observer scoring patterns in porotic hyperostosis and cribra orbitalia. *International Journal of Osteoarchaeology*, pg. 248-258

Jankauskas R., M. Schultz, 1995. Meningeal reactions in a late medieval-early modern child population from Alytus, Lithuania. *Journal of Paleopathology*, 7 (2), pg. 106

Janssens PA., 1981. Porotic hyperostosis and goat's milk anemia: a theorie. *Ossa*, 8, pg. 101-108

Jiménez García MC., Baldellou Vázquez A., Calvo Martín MT., Pérez-Lungmus G., López Pisón J., 2008. Hereditary juvenile cobalamin deficiency due to mutation in GIF gene. *Annals of Pediatrics* (Barcelona), 69 (1), pg. 56-8. In Spanish

Jones MK., Brown TA., 2000. Agricultural origins: the evidence of modern and ancient DNA. *The Holocene*, 10, pg. 775–782

Jørkov Marie Louise S., an Heinemeier, Niels Lynnerup, 2009. The petrous bone - A new sampling site for identifying early dietary patterns in stable isotopic studies. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 138, issue 2, pg. 199-209

Joy D., Feng X., Mu J., 2003. Early origin and recent expansion of *Plasmodium falciparum*. *Science*, 300 (5617), pg. 318-21

Jumpertz Claire-Marie and Jean-Noël Rimber, 2004. Identification and characterization of the iron compounds in bone marrow by means of Mössbauer spectrometry. *Biomaterials*, pg. 207-212

Καλονάκης K., 2007. Ανάλυση οστών με χρήση φασματοσκοπίας RAMAN. Μεταπτυχιακή διατριβή. Εργαστήριο Ενόργανης Φαρμακευτικής Ανάλυσης, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών

Kanavakis E., Papassotiriou I., Karagiorga M., Vrettou C., Metaxotou-Mavrommati A., Stamoulakatou A., Kattamis C., Traeger-Synodinos J., 2000. Phenotypic and molecular diversity of hemoglobin H disease: a Greek experience. *British Journal of Haematology*, 111 (3), pg. 915-923

Kaneko K., J.H. Humbert, M.S. Kogutt and A.E. Robinson, 1993. Iron deposition in cranial bone marrow with sickle cell disease. *Pediatric Radiology*, volume 23, pg. 435-438

Karampekios S., Hesselink J., 2005. Cerebral infections. *European Radiology*, 15 (3), pg. 485-93

Karkanias P., Bar-Yosef, O., Goldberg, P. and S. Weiner 2000. Diagenesis in Prehistoric Caves: the Use of Minerals that Form in situ to Assess Completeness of the Archaeological Record. *Journal of Archaeological Science*, 2, pg. 915-929

Karkanias, P., 2001. Site formation processes at Theopetra cave: a record of climatic change during the late Pleistocene and early Holocene in Thessaly, Greece. *Geoarchaeology*, 16, pg. 373-379

Karkanias P., 2002. Micromorphological studies in Greek prehistoric sites: new insights in the interpretation of the archaeological record. *Geoarchaeology* 17, pg. 237-259

Karkanias, P., 2006. Late Neolithic household activities in marginal areas: the micromorphological evidence from Kouveleiki caves, Peloponnese, Greece. *Journal of Archeological Science*, 33, pg. 1628-41

Karkanias P., 2007. Identification of lime plaster in prehistory using petrographic methods. A review and reconsideration of the data on the basis of experimental and case studies. *Geoarchaeology*, 22, pg. 775-795

Καρκάνας, Π., 2010. Εισαγωγή στη Γεωαρχαιολογία. 1^η εκδ. Νεφέλη

Katsimpris J.M. , I. K. Petropoulos, A. Kordelou, D. Petkou, D. Feretis, 2008. Isolated Lateral Rectus Myositis as a Manifestation of Idiopathic Orbital Inflammation. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 225, pg. 510-513

Katzenberg MA., Saunders SR., Fitzgerald WR., 1993. Age differences in stable carbon and nitrogen isotope ratios in a population of prehistoric maize horticulturists. *American Journal of Physical Anthropology*, 90, pg. 267-281

Katzenberg M. and S. Saunders, eds., 2000. Biological anthropology of the human skeleton. Wiley

Katzenberg A., 2008. Stable isotope analysis: a tool for studying past diet, demography and life history In “Biological Anthropology of the Human Skeleton”, edited by A. Katzenberg and Shelley R. Saunders, 2nd edition, pg. 413-441

Keats Theodore E., Mark W. Anderson, 2006. Atlas of Normal Roentgen Variants That May Simulate Disease. 8th edition

Keenleyside A. and K. Panayotova, 2006. Cribra orbitalia and porotic hyperostosis in a Greek colonial population (5th to 3rd centuries BC) from the Black Sea. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 16, issue 5, pg. 373-384

Kent S., Weinberg ED., Stuart-Macadam P. 1994. The etiology of anemia of chronic disease and infection. *Journal of Clinical Epidemiology*, 47, pg. 23-33

Kent S., Dunn D., 1996. Anemia and the transition of the nonadic hunters and gatherers to a sedentary lifestyle: follow up study of a Kalahari community. *American Journal of Physical Anthropology*, 99, pg. 455-472

Kerley ER., 1965. The microscopic determination of age in human bone. *American Journal of Physical Anthropology*, 23, pg. 149-163

Kerley ER., Ubelaker DH., 1978. Revision of the microscopic method of estimating age at death in human cortical bone. *American Journal of Physical Anthropology*, 49, pg. 545-546

Khurana Asvir S. (ed.), 2009. Bone Pathology. Published by United Pathologists Press, 2nd edition

Kim-Farley K., 1993. Mumps. The Cambridge World History of Human Disease. Kiple K, editor. Cambridge University Press: Cambridge, pg. 887-889

King R.J., S.S. Özcan, T. Carter, E. Kalfoğlu, S. Atasoy, C. Triantaphyllidis, A. Kouvatsi, A.A. Lin, C.E.T. Chow, L.A. Zhivotovsky, M. Michalodimitrakakis and P.A. Underhill,

2008. Differential Y-chromosome Anatolian Influences on the Greek and Cretan Neolithic. *Annals of Human Genetics*, volume 72, issue 2, pg. 205-214

Kislev A., Mordecha I., Hartmann A., Bar-Yosef O., 2006a. Early domesticated fig of the Jordan valley. *Science*, 312 (5778), pg. 1372

Klopfstein S., Currat M., Excoffier L., 2006. The fate of mutations surfing on the wave of range expansion. *Molecular Biological Evolution*, 23 (3), pg. 482-490

Koedel U., Angele B., Rupprecht T., Wagner H., Roggenkamp A., Pfister HW., Kirschning CJ., 2003. Toll-like receptor 2 participates in mediation of immune response in experimental pneumococcal meningitis. *Journal of Immunology*, 170 (1), pg. 438-44

Kostaki M., Fessatou S., Karpathios T., 2003. Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *European Journal of Pediatrics*, 162 (3), pg. 177-9

Kotthoff Ulrich, Ulrich C. Müller, Jörg Pross, Gerhard Schmiedl, Ian T. Lawson, Bas van de Schootbrugge, Hartmut Schulz, 2008. Late glacial and Holocene vegetation dynamics in the Aegean region: an integrated view based on pollen data from marine and terrestrial archives. *The Holocene*, vol. 18, no. 7, pg. 1019-1032

Kouli K., M.Triantafyllou, K. Pavlopoulos, Th.Tsourou, P. Karkanias M. Dermizakis, 2009. Palynological investigation of Holocene paleoenvironmental changes in the coastal plain of Marathon (Attica, Greece). *Geobios*, pg. 42, 43-51

Κουσουλάκος Σ., 1997. Όργανα και μέθοδοι της Ιστολογίας. Στο “Εισαγωγή στην Αναπτυξιακή Βιολογία και Ιστολογία”, ενότητα 2, κεφ. 2, σελ. 235-258. Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Αθήνα

Κουσουλάκος Σ., 2004. Ιστολογία. Στο “Εισαγωγή στην Αναπτυξιακή Βιολογία και Ιστολογία”, 2^η έκδοση, ενότητα 2, σελ. 195-338. Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Αθήνα. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου

Kremastinou J., Tzanakaki G., Kansouzidou A., Pagalis A., Danielides V., Kouppari G., Lada E., Kriz P., Musilek M., Weir DM., Blackwell CC., 1999. Recent emergence of serogroup C meningococcal Greece. *FEMS Immunological Medical Microbiology*, 23 (1), pg. 49-55

Kreutz K., Teichmann G., Schultz M., 1995. Paleoepidemiology of inflammatory processes of the skull: a comparative study of two early medieval infant populations. *Journal of Paleopathology*, 7 (2), pg. 108

Krogman W.M., 1962. The human skeleton in forensic medicine. C.C. Thomas (Springfield, Illinois)

Kuijt Ian, 2008. The Neolithic Demographic Transition and its Consequences , Part II, pg. 287-313

Kupersmith I., 2004. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*, 62, pg. 686-694

Kumar V., 2007. Pernicious anemia. *MLO Medical Laboratory Observation*, 39, 2, pg. 28-31

Kushner D., 1998. Mild Traumatic Brain Injury: Toward Understanding Manifestations and Treatment. *Archives of Internal Medicine* 158 (15), pg. 1617–1624

Kwiatkowski DP. 2005. How Malaria Has Affected the Human Genome and What Human Genetics Can Teach Us about Malaria. *American Journal of Human Genetics*, 77, pg. 171-92

Lagia A., Petroutsia I., Manolis S., 2007a. Health and Diet during the middle bronze age in the Peloponnese: the site of Koufovouno. In “Cooking up the past: food and culinary practices in the Neolithic and bronze age Aegean”. Mee C. and Renard J., eds., Oxford, pg. 313-328

Lagia A., Eliopoulos K. and Manolis S., 2007b. Thalassemia: macroscopic and radiological study of a case. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 17, issue 3, pg. 269 - 285

Lallo J., Armelagos GJ., Mensfort R., 1977. The role of diet, disease and physiology in the origin of porotic hyperostosis. *Human Biology*, 49, pg. 471-483

Langlois MR., Delanghe JR., De Buyzere ML., Bernard DR., Ouyang J., 1997. Effect of haptoglobin on the metabolism of vitamin C. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66 (3), pg. 606-10

Lanzkowsky P., 1968. Radiological features of iron-deficiency anemia. *American Journal of Childhood Diseases*, 116, pg. 16-29

Larsen CS., 1995. Biological changes in human populations with agriculture. *Annual Revue of Anthropology*, 24, pg. 185-213

Larsen CS., 1997. Bioarchaeology: interpreting behavior from the human skeleton. Cambridge University Press

Larsen CS., 2006. The agricultural revolution as environmental catastrophe: Implications for health and lifestyle in the Holocene. *Quaternary International*, volume 150, issue 1, pg. 12-20

Last JM., 2001. A dictionary of epidemiology, 4th ed, Oxford: Oxford University Press.

Lawton-Rauh A., 2008. Demographic processes shaping genetic variation. *Current Opinion in Plant Biology*, 11 (2), pg. 103-9

Leder K., Weller PF., 2000. Eosinophilia and helminthic infections. *Bailliere Best Practice Research in Clinical Hematology* 13, pg. 301- 317

Lespez Laurent, 2003. Geomorphic responses to long-term land use changes in Eastern Macedonia (Greece). *CATENA*, volume 51, issues 3-4, pg. 181-208

Levidou G., Korkolopoulou P., Papetta A., Patsouris E., Agapitos E., 2007. Leptomeningeal melanoma of unknown primary site: two cases with an atypical presentation of acute meningitis. *Clinical Neuropathology*, 6, pg. 299-305

Lewis M.E., 2004. Endocranial lesions in non-adult skeletons: Understanding their aetiology. *International Journal of Osteoarchaeology*, 14, pg. 82-97

Loevner Laurie A., Jennifer D. Tobey, David M. Yousem, Adina I. Sonners, Wendy C. and Hsu MR., 2002. Imaging Characteristics of Cranial Bone Marrow in Adult Patients with Underlying Systemic Disorders Compared with Healthy Control Subjects. *American Journal of Neuroradiology*, 23, pg. 248-254

Long K., Rosado J., Fawzi W., 2007. The Comparative Impact of Iron, the B-Complex Vitamins, Vitamins C and E, and Selenium on Diarrheal Pathogen Outcomes Relative to the Impact Produced by Vitamin A and Zinc. *Nutritional Reviews* 65 (5), pg. 218–232

Lovejoy CO., Meindl RS., Pryzbeck TR. and Mensforth RP., 1985. Chronological metamorphosis of the auricular surface of the illium, a new method for the determination of adult skeletal age at death. *American Journal of Physical Anthropology*, 69, pg. 427-435

Lovell NC., 1997. Anaemia in the ancient Indus valley. *International Journal of Osteoarchaeology*, 7, pg. 115-123

Lovis William A., Robert Whallon and Randolph E. Donahue, 2006. Social and spatial dimensions of Mesolithic mobility. *Journal of Anthropological Archaeology*, volume 25, issue 2, pg. 271-274

Lynch S., 2007. Influence of infection/inflammation, thalassemia and nutritional status on iron absorption. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*, 77 (3), pg. 217-223

Maat G.J.R. and M.S. Baig, 2006. Fossilized human blood cells from a Hellenistic settlement. *International Journal of Anthropology*, volume 5, number 3, pg. 271-275

Mac George T., 2008. Human remains. In “Excavations in the Agios Haralabos cave, a preliminary report”. *Hesperia*, vol. 77, 4, pg. 578-596

Mackay A.W., Battarbee R.W., Birks, H.J.B. (eds.), 2003. Global change in the Holocene. London: Arnold

Magny Michel, Carole Bégeot, Joël Guiot and Odile Peyron, 2003. Contrasting patterns of hydrological changes in Europe in response to Holocene climate cooling phases. *Quaternary Science Reviews*, volume 22, issues 15-17, pg. 1589-1596

Makras P., Alexiou-Daniel S., Antoniadis A., Hatzigeorgiou D., 2001. Outbreak of meningococcal disease after an influenza B epidemic at a Hellenic Air Force recruit training center. *Clinical Infectious Disease*, 33 (6), pg. e48-50

Maltezou HC., Spyridis P., Kafetzis DA., 2000. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Archives of Disease in Children*, 83 (4), pg. 342-46

Malthus TH., 1798. An Essay on the Principle of Population. J. Johnson (London)

Manolis S., Stravopodi E., 2003, "An assessment of the human skeletal remains in the Mesolithic deposits of Theopetra cave: a case study". In "The Greek Mesolithic, problems and perspectives". Ed. N. Galanidou and C. Perles. *British School at Athens studies (BSA)*, pg. 207-217

Μανώλης Σ., 2003. Το ανθρώπινο είδος. Εισαγωγή στη Βιολογική Ανθρωπολογία, 5^η έκδ. (μετάφραση-επιμέλεια του “The Human Species”, J.H. Relethford). Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου

Marble M., Copeland S., Khanfar N., Rosenblatt DS., 2008. Neonatal vitamin B12 deficiency secondary to maternal subclinical pernicious anemia: identification by expanded newborn screening. *Journal of Pediatrics*, 152 (5), pg. 731-3

Marinkovic N.S., R. Huang, P. Bromberg, M. Sullivan, J. Toomey, L.M. Miller, E. Sperber, S. Moshe, K.W. Jones, E. Chouparova, S. Lappi, S. Franzen and M.R. Chance,

2003. Center for Synchrotron Biosciences U2B beamline: an international resource for biological infrared spectroscopy. *Journal of Synchrotron Radiology*, volume 9, part 4, pg. 189-197

Martin DL., Goodman AH., Armelagos GJ., Magennis AL., 1991. Black Mesa Anasazi health: reconstructing life from patterns of death and disease. Carbondale: Southern Illinois University at Carbondale, Center for Archaeological Investigations, pg. 314

Martin DL., 1991. Bone histology and Paleopathology: methodological considerations. In Ortner DJ., Auufderheide AC., editors, "Human Paleopathology: current synthesis and future options". Washington DC and London. Smithsonian Institution Press, pg. 55-59

Martin R.B., 2000. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*, volume 26, issue 1, pg. 1-6

Masnou H., Domènech E., Navarro-Llavat M., 2007. Pernicious anaemia in triplets. A case report and literature review. *Gastroenterological Hepatology*, 30 (10), pg. 580–582

Mata L., 1992. Diarrheal disease as a cause of malnutrition. *American Journal of Tropical Medicine Hygiene*, 47 (part 2), pg. 16-27

Mays S., 1998. The archaeology of human bones. Routledge

Mays S., 2008. A likely case of scurvy from early bronze age Britain. *International Journal of Osteoarchaeology*, 18, pg. 178-187

Meindl RS., Lovejoy CO., 1985. Ectocranial suture closure: a revised method for the determination of skeletal age at death based on the lateral-anterior sutures. *American Journal of Physical Anthropology*, 68, pg. 57-66

Melis MA., Cau M., Congiu R., Sole G., Barella S., Cao A., Westerman M., Cazzola M., Galanello R., 2008. A mutation in the TMPRSS6 gene encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron. *Hematologica*, 93 (10), pg. 1473-9

Mensforth RP., Lovejoy CO., Lallo JW., Armelagos GJ., 1978. The role of constitutional factor, diet and infectious disease in the etiology of porotic hyperostosis and periosteal reactions in prehistoric infants and children. *Medical Anthropology*, 2, pg. 1-59

Mensforth RP., 1985. The pathogenesis and biodemographics consequences of porotic hyperostosis and periosteal reactions in earlier human groups. *American Journal of Physical Anthropology*, 66, pg. 206

Mering M. von, Azeh I., Gerber J., Böttcher T., Ebert S., Michel U., Bunkowski S., Nau R., 2003. Regulation of apoptosis related genes in experimental pneumococcal meningitis. *Aktuelle Neurologie*. Thema: Entzündliche Krankheiten I P323

Metz J., 2007. Folic acid metabolism and malaria. *Food Nutrition Bulletin*, 28 (4 supplement), pg. S540-9

Michos AG., Syriopoulou VP., Hadjichristodoulou C., Daikos GL., Lagona E., Douridas P., Mostrou G., Theodoridou M., 2007. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PLoS One*, 2 (7), pg. e674

Milner G., Wood J. and J. Boldsen, 2008. Advances in Paleodemography. In “Biological Anthropology of the Human Skeleton”, edited by A. Katzenberg and Shelley R. Saunders, 2nd edition, pg. 561-600

Minnis Paul E., editor, 2003. People and Plants in Ancient Eastern North America. Smithsonian Institution Press, Washington, D.C

Mira A., Pushker R., Rodríguez-Valera F., 2006. The Neolithic revolution of bacterial genomes. *Trends in Microbiology*, 14 (5), pg. 200-6

Mirabal Sheyla, Tatjana Varljen, Tenzin Gayden, Maria Regueir, Slavica Vujovic, Danica Popovic, Marija Djuric, Oliver Stojkovic, Rene J. Herrera, 2010. Human Y-chromosome short tandem repeats: A tale of acculturation and migrations as mechanisms for the diffusion of agriculture in the Balkan Peninsula. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 142, issue 3, pages 380-390

Mittler DM., van Garven DP., 1994. Developmental, diachronic and demographic analysis of cribra orbitalia in the medieval Christian populations of Kulubnarti, 93, pg. 287-297

Moller-Christensen VM., 1961. Bone changes in leprosy. Munksgaard, Copenhagen

Moody Jennifer, 2000. Holocene climate change in Crete, an archaeologist's view. In "Landscape and land use in postglacial Greece". P. Halstead and Ch. Frederick, eds. *Sheffield Studies in Aegean Archaeology*, 3. Sheffield Academic Press

Moras E., Hosack A., Watkins D., Rosenblatt DS., 2007. Mitochondrial vitamin B12-binding proteins in patients with inborn errors of cobalamin metabolism. *Molecular Genetics Metabolism*, 90 (2), pg.140-7

Mori K., Yamamoto T., Horinaka N., Maeda M., 2002. Arachnoid cyst is a risk factor for chronic subdural hematoma in juveniles: twelve cases of chronic subdural hematoma associated with arachnoid cyst. *Journal of Neurotrauma* 19 (9), pg. 1017-27

Morse D., 1969. Ancient diseases in the Midwest. Illinois State Museum Reports of Investigations, n.15

Moseley JE., 1965. The paleopathologic riddle of "symmetrical osteoporosis". *American Journal of Roentgenological Radium Nuclear Medicine*, 95, pg. 135-142

Moseley JE., 1974. Skeletal changes in the anemias. *Seminars in Roentgenology*, 9, pg. 169-184

Mostrou G., Theodoridou M., 2007. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PloS One*, 2 (7), pg. e674

Muckenthaler MU., 2008. Fine tuning of hepcidin expression by positive and negative regulators. *Cell Metabolism*, 8 (1), pg. 1-3

Nafplioti A., 2008. Mycenaean political domination of Knossos following the Late Minoan IB destructions on Crete: negative evidence from strontium isotope ratio analysis ($^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$). *Journal of Archaeological Science*, volume 35, issue 8, pg. 2307-2317

Nafplioti Argyro, 2011. Tracing population mobility in the Aegean using isotope geochemistry: a first map of local biologically available $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$ signatures. *Journal of Archaeological Science*, volume 38, issue 7, pg. 1560-1570

Nanas JN., Matsouka C., Karageorgopoulos D., Leonti A., Tsolakis E., Drakos SG., Tsagalou EP., Maroulidis GD., Alexopoulos GP., Kanakakis JE., Anastasiou-Nana MI., 2006. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of American Colloquium in Cardiology*, 48 (12), pg. 2485-9

Nathan H., Hass N., 1966a. Cribra Orbitalia: a bone condition of the orbit of unknown nature. *Israeli Journal of Medical Science*, 2, pg. 171-191

Nathan H., Hass N., 1966. On the presence of cribra orbitalia in apes and monkeys. *American Journal of Physical Anthropology*, 24, pg. 351-360

Naugler C., 2008. Hemochromatosis: a Neolithic adaptation to cereal grain diets. *Medical Hypothesis*, 70, (3), pg. 691-2

Nemeth E., Ganz T., 2006. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annual Review of Nutrition*, 26, pg. 323-42

Nieuwenhuys Rudolf, Jan Voogd and Christiaan van Huijzen, 2008. Blood Supply, Meninges and Cerebrospinal Fluid Circulation in The Human Central Nervous System, Springer Berlin Heidelberg, pg. 95-135

Ntaios G., Chatzinikolaou A., Tomos C., Manolopoulos C., Karalazou P., Nikolaidou A., Alexiou-Daniel S., 2008. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Greece. *International Medicine Journal*, 38 (3), pg. 204-6

Ntaios G., Chatzinikolaou A., 2007. A. Beta-thalassemic trait cannot be safely differentiated from iron deficiency anemia by red blood cell indices. *European Journal of Haematology*, 79 (6), pg. 554

Ntinou M. and E. Badal, 2000. Local vegetation and charcoal analysis: an example from two late Neolithic sites in northern Greece, pg. 38-52. In "Landscape and land use in postglacial Greece". P. Halstead and Ch. Frederick, ed. *Sheffield Studies in Aegean Archaeology*, 3. Sheffield Academic Press

Obertová Z. and M. Thurzo, 2008. Relationship between cribra orbitalia and enamel hypoplasia in the early medieval Slavic population at Borovce, Slovakia. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 18, issue 3, pg. 280–292

Olivares JL., Fernandez R., Fleta J., Ruiz MY., Clavel A., 2002. Vitamin B12 and folic acid in children with intestinal parasitic infection. *Journal of American Coll. Nutrition*, 21, pg. 109-113

Olivares JL., Fernando Pizarro and Manuel Ruz, 2007. New insights about iron bioavailability inhibition by zinc. *Nutrition*, volume 23, issue 4, pg. 292-295

Olsson KS., Ritter B., Hansson N., 2007. The HLA-A1-B8 haplotype hitchhiking with the hemochromatosis mutation: does it affect the phenotype? *European Journal of Haematology*, 79 (5), pg. 429-34

Orr HA., 2005. Theories of adaptation: what they do and don't say. *Genetica*, 123 (1-2), pg. 3-13

Orr HA., 2006. The population genetics of adaptation on correlated fitness landscape: the block model. *Evolution*, 60 (6), pg. 1113-24

Ortner DJ., 1991. Theoretical and methodological issues in paleopathology. In Ortner DJ. and Aufderheide A., editors, "Human paleopathology: current synthesis and future options". Washington, DC. Smithsonian Institution Press, pg. 5-11

Ortner DJ., 1992. Skeletal paleopathology probabilities, possibilities and impossibilities. In Verano J. and Ubelaker D., editors. "Disease and Demography in the Americas". Smithsonian Institution Press, pg. 5-13

Ortner DJ. and Ericksen M., 1997. Bone changes in the human skull probably resulting from scurvy in infancy and childhood. *International Journal of Osteoarchaeology*, 7, pg. 212-220

Ortner D.J., Mays S. 1998. Dry manifestations of bone rickets in infancy and early childhood. *International Journal of Osteoarchaeology*, 8, pg. 45-55

Ortner D.J., Kimmerle E., Diez M., 1999. Probable evidence of scurvy in subadults from archaeological sites in Peru. *American Journal of Physical Anthropology*, 2, pg. 321-331

Ortner D.J., 1999. Scurvy: its skeletal manifestations and prevalence in north and south American skeletal samples. *American Journal of Physical Anthropology*, 108, pg. 216

Ortner DJ., Butler W., Cafarella J., Milligan L., 2001. Evidence of probable scurvy in subadults from archaeological sites in north America. *American Journal of Physical Anthropology*, 114, pg. 343-351

Ortner D.J., 2003. Identification of pathological conditions in human skeletal remains. San Diego, CA: Academic Press

Ortner DJ., 2009. Data from the collection of DJ. Ortner, Department of Anthropology, Smithsonian Institution, Washington DC (Global Health Human Project, a history of health in Europe from the late paleolithic era to the present)

Pachepsky F., Lutscher, R.M. Nisbet and M.A., Lewis, 2005. Persistence, spread and the drift paradox. *Theoretical Population Biology*, volume 67, issue 1, pg. 61-73

Paine PR., 2000. Population crashes in prehistory and there is no paleodemographer there to hear it: does it make a sound? *American Journal of Physical Anthropology*, 112, pg. 181-190

Paine PR. and Boldsen JL., 2002. Linking age-at-death distributions and ancient populations dynamics. In Hoppa and Vaupel editors. *Paleodemography: age distribution from skeletal samples*. Cambridge, Cambridge University Press, pg.169-180

Pales L., 1930. *Pathologie et Paleopathologie Comparative*. Paris: Masson et Cie

Palkovitz AM., 1987. Endemic disease patterns in paleopathology: porotic hyperostosis. *American Journal of Physical Anthropology*, 74, pg. 527-537

Panagiotakopulu Eva, Paul C. Buckland, Peter M. Day and C. Doulas, 1995. Natural insecticides and insect repellents in antiquity: A review of the evidence. *Journal of Archaeological Science*, volume 22, issue 5, pg. 705-710

Pangalis Gerassimos A., Theodoros P. Vassilakopoulos, Maria N. Dimopoulou, Marina P. Siakantaris, Flora N. Kontopidou, Maria K. Angelopoulou, 2002. B-chronic lymphocytic leukemia: practical aspects. *Hematological Oncology*, volume 20, issue 3, pg. 103-146

Paoloni-Giacobino, A., 2003. Genetics and nutrition. *Clinical Nutrition*, volume 22, issue 5, pg. 42 -435

Papadaki HA., Eliopoulos DG., Valatas V., Eliopoulos GD., 2001. Anemia of chronic disease is the more frequent type of anemia in patients with chronic idiopathic neutropenia of adults. *Annals Hematologica*, 80 (4), pg. 195-200

Papanikolaou G., Politou M., Terpos E., Fourlemadis S., Sakellaropoulos N., Loukopoulos D., 2000. Hereditary hemochromatosis: HFE mutation analysis in Greeks reveals genetic heterogeneity. *Blood Cells, Molecules and Disease*, 26 (2), pg. 163-8

Papanikolaou G., Politou M., Roetto A., Bosio S., Sakellaropoulos N., Camaschella C., Loukopoulos D., 2001. Linkage to chromosome 1q in Greek families with juvenile hemochromatosis. *Blood Cell Molecular Diseases*, 27 (4), pg. 744-9

Papanikolaou G., Papaioannou M., Politou M., Vavatsi N., Kioumi A., Tsiatsiou P., Marinaki P., Loukopoulos D., Christakis JI., 2002. Genetic heterogeneity underlies

juvenile hemochromatosis phenotype: analysis of three families of northern Greek origin. *Blood Cell Molecular Disease*, 29 (2), pg. 168-73

Papathanasiou A., Larsen CS., Norr L., 2000. Bioarchaeological inferences from a neolithic ossuary from Alepotrypa cave. *International Journal of Osteoarchaeology*, 10, pg. 210-228

Papathanasiou A., 2003a. Bioarchaeological analysis of Neolithic Alepotrypa Cave, Greece. *BAR International Series*, 961, Oxford

Papathanasiou A., 2003b. Stable isotope analysis in Neolithic Greece and possible implications on human health. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 13, issue 5, pg. 314 - 324

Papathanasiou A., 2005. Health status of the Neolithic population of Alepotrypa Cave, Greece. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 126, issue 4, pg. 377-390

Papathanasiou A., M. Richards and E. Zachou, 2009. Bioarcheological analysis of the human osteological material from Proskynas, Lokris. In “New directions in the skeletal biology in Greece”. Ed. L. Schepartz, S. Fox and C. Bourbou. *Occasional Wiener Laboratory Series*, pg. 223-237

Papazoglou D., Exiara T., Speletas M., Panagopoulos I., Maltezos E., 2003. Prevalence of hemochromatosis gene (HFE) mutations in Greece. *Acta Haematologica*, 109 (3), pg. 137-40

Παταργιάς Θ., Β. Αλεπόρου, 1998. Αιμοσφαιρίνες και Αιμοσφαιρινοπάθειες. Γενετική Ανθρώπου. Κεφ. 8, σελ. 286-307. Εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα

Pavlopoulos K., M.Triantafyllou, P. Karkanis, K. Kouli, G. Syrides, K. Vouvalidis, N. Palyvos, Th. Tsourou, 2010. Paleoenvironmental evolution and prehistoric human environment in the embayment of Palamari (Skyros island, Greece) during middle-late Holocene. *Quaternary International*, 216, pg. 41-53

Pearson TA., Manolio TA., 2008. How to interpret a genome-wide association study. *JAMA*, 299 (11), pg. 1335-44

Petroutsas Eirini I., M. Richards and Sotiris K. Manolis, 2007. Stable isotope analysis of human remains from the early Helladic site Parahora, Korinth, Greece. In “Cooking up the past: food and culinary practices in the Neolithic and bronze age Aegean”. Mee C. and Renard J. eds, Oxford, pg. 290-296

Petroutsas Eirini I., M. Richards, L. Kolonas, and Sotiris K. Manolis, 2009. Isotope paleodietary analysis of humans and fauna from the late Bronze age site of Voudeni. In “New directions in the skeletal biology in Greece”. Ed. L. Schepartz, S. Fox and Ch. Bourbou. *Occasional Wiener Laboratory Series*, pg. 237-245

Petroutsas Eirini I. and Sotiris K. Manolis 2010. Reconstructing Late Bronze Age diet in mainland Greece using stable isotope analysis. *Journal of Archaeological Science*, volume 37, issue 3, pg. 614-620

Peyron Odile, Simon Goring, Isabelle Dormoy, Ulrich Kotthoff, Jörg Pross, Jacques-Louis de Beaulieu, Ruth Drescher-Schneider, Boris Vannière, and Michel Magny, 2011. Holocene seasonality changes in the central Mediterranean region reconstructed from the pollen sequences of Lake Accesa (Italy) and Tenaghi Philippon (Greece). *The Holocene*, 21, pg. 131-146

Pfeiffer S., P. King, 1981. Intracortical bone remodeling and decrease in cortical mass among prehistoric Ameridians. *American Journal of Physical Anthropology*, 54, pg. 262

Pinhasi Ron, Simon Mays, (editors), 2007. *Advances in Human Palaeopathology*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK

Pinhasi Ron and Noreen von Cramon-Taubade, 2009. Craniometric Data Supports Demic Diffusion Model for the Spread of Agriculture into Europe. *PLoS One*, 4 (8), pg. e6747

Piotnek J., Koslowski T., 2002. Frequency of cribra orbitalia in the subadult Medieval population from Gruczno, Poland. *International Journal of Osteoarchaeology*, 12, pg. 202-208

Pissia M., Polonifi K., Politou M., Lilakos K., Sakellaropoulos N., Papanikolaou G., 2004. Prevalence of the G320V mutation of the HJV gene, associated with juvenile hemochromatosis, in Greece. *Haematologica*, 89 (6), pg. 742-3

Ponec DJ., Resnick D., 1984. On the etiology and pathogenesis of porotic hyperostosis of the skull. *Investigation Radiology*, 19 (4), pg. 313-17

Potapov A.B. and M.A. Lewis, 2004. Climate and competition: the effect of moving range boundaries on habitat invisibility. *Bulletin of Mathematical Biology*, volume 66, issue 5, pg. 975-1008

Poulos Serafim E., George Ghionis and Hampik Maroukian, 2009. Sea-level rise trends in the Attico-Cycladic region (Aegean Sea) during the last 5000 years. *Geomorphology*, volume 107, issues 1-2, pg. 10-17

Prentice AM., Ghattas H., Doherty C., Cox SE., 2007. Iron metabolism and malaria. *Food Nutrition Bulletin*, 28 (4 supplement), pg. 524-39

Pross J., U. Kotthoff, U.C. Müller, O. Peyron, I. Dormoy, G. Schmiedl, S. Kalaitzidis and A.M. Smith, 2009. Massive perturbation in terrestrial ecosystems of the Eastern Mediterranean region associated with the 8.2 k B.P. climatic event. *Geology*, volume 37, pg. 887-890

Provan D., 1999. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *British Journal of Haematology*, 105 Supplement , pg.19-26

Quinn Patrick, Peter Day, Vassilis Kilikoglou, Edward Faber, Stella Katsarou-Tzeveleki and Adamantios Sampson, 2010. Keeping an eye on your pots: the provenance of Neolithic ceramics from the Cave of the Cyclops, Youra, Greece. *Journal of Archaeological Science*, volume 37, issue 5, 2010, pg. 1042-1052

Quirijn de Mast, Din Syafruddin, Stephan Keijmel, Teun Olde Riekerink, Oktavian Deky, Puji B. Asih, Dorine W. Swinkels, Andre J. van der Ven, 2010. Increased serum hepcidin and alterations in blood iron parameters associated with asymptomatic *P. falciparum* and *P. vivax* malaria. *Haematologica*, volume 95, issue 7, pg. 1068-1074

Railton TC., 1894. Scurvy rickets. *Lancet*, 3, pg. 532-533

Remacha AF., Del Río E., Sardà MP., Canals C., Simó M., Baiget M. 2008. Role of (Glu-->Arg, Q5R) mutation of the intrinsic factor in pernicious anemia and other causes of low vitamin B12. *Annals of Hematology*, 87 (7), pg. 599-600

Renfrew C. and K. Boyle (eds), 2000. Archaeogenetics: DNA and the population prehistory in Europe, pg. 3-11

Renfrew C., 2001. From molecular genetics to archaeogenetics. *Proceedings of the National Academy of Science*, volume 98, no. 9, pg. 4830-4832

Resnick D., 1995. Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 6 volumes

Richards M.R., Corte-Real H., Forster P, Macaulay V., Wilkison-Herbots H., Demaine A., Papiha S., Hedges R., Bandelt HJ. and Sykes B., 1996. Paleolithic and Neolithic lineages in the European mitochondrial gene pool. *American Journal of Human Genetics*, 59, pg. 185-203

Richards, M.P. and Hedges R.E.M., 2008. Stable isotope evidence in past human diet at the sites of the Neolithic cave at Gerani; the late Minoan III cemetery at Armenoi; Cave Circles A and B at the Palace site at Mycenae; and late Helladic chamber tombs. In “Archaeology meets Science: Biomolecular and Site Investigations in Bronze Age Greece”. Martlew H. and Tzedakis Y., eds., Oxford, pg. 220-230

Richards, M.P. and E. Vika, 2008. Stable isotope results from new sites in the Peloponnese: Sykia, Kalamaki and Spaliareika. In “Archaeology meets Science:

Biomolecular and Site Investigations in Bronze Age Greece”. Martlew H. and Tzedakis Y., eds., Oxford, pg. 231-234

Roberts C., Manchester K., 1995. The archeology of Disease. Ithaca: Cornell University Press

Roberts C., S. Ingham, 2008. Remodeled human skulls in Köşk Höyük (Neolithic age, Anatolia): a new appraisal in view of recent discoveries. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 18, issue 6, pg. 600-613

Roberts N., D. Brayshaw, C. Kuzucuoğlu, R. Perez, and L. Sadori, 2011a. The mid-Holocene climatic transition in the Mediterranean: Causes and Consequences. *The Holocene*, 21, pg. 3-13

Roberts Neil, Warren J. Eastwood, Catherine Kuzucuoğlu, Girolamo Fiorentino, and Valentina Caracuta, 2011b. Climatic, vegetation and cultural change in the eastern Mediterranean during the mid-Holocene environmental transition. *The Holocene*, 21, pg. 147-162

Robling A. and S. Stout, 2008. Histomorphometry of human cortical bone: applications to age estimation. In “Biological Anthropology of the Human Skeleton”, edited by A. Katzenberg and Shelley R. Saunders, 2nd edition, pg. 149-182

Ροδάκης Γ.Κ., 2001. Μηχανισμοί. Στο “Εισαγωγή στην Εξελικτική Βιολογία”, κεφ. 5, σελ. 237-295. Επιστημονικές Εκδόσεις Λίτσας

Rohen JW., Yokochi CH., 1993. Color Atlas of Anatomy, 3rd edition. Igaku-Shoin Ltd., New York-Tokyo

Rosser ZH., Zerjal T., Hurles ME., Adojaan M., Alavantic D., Amorim A., Amos W., Armenteros M., Arroyo E., Barbujaani G., Beckman G., Beckman L., Bertranpetit J., Bosch E., Bradley DG., Brede G., Cooper G., Côte-Real HB., de Knijff P., Decorte R., Dubrova YE., Evgrafov O., Gilissen A., Glisic S., Gölge M., Hill EW., Jeziorowska A., Kalaydjieva L., Kayser M., Kivisild T., Kravchenko SA., Krumina A., Kucinskas V., Lavinha J.,

Livshits LA., Malaspina P., Maria S., McElreavey K., Meitinger TA., Mikelsaar AV., Mitchell RJ., Nafa K., Nicholson J., Nørby S., Pandya A., Parik J., Patsalis PC., Pereira L., Peterlin B., Pielberg G., Prata MJ., Previderé C., Roewer L., Rootsi S., Rubinsztein DC., Rothchild B., 2002. Letter to the editor: porotic hyperostosis as a marker of health and nutritional conditions. *American Journal of Human Biology*, 14, pg. 417-420

Rothschild B., 2002. Hair Standing on End as a Manifestation of Iron Deficiency? *Radiology*, 224, pg. 609-610

Roumelis Nikolaos, 2007. The Palaeopathology of Kirchberg: Evidence of Deficiency, Inflammatory and Tumorous Disease in a Medieval Rural Population in Hessa, Germany. Stockholm University, Department of Archaeology and Classical Studies. Ph.D. thesis (unpublished)

Rühli FJ., Kuhn G., Evison R., Müller R., Schultz M., 2007. Diagnostic value of micro-CT in comparison with histology in the qualitative assessment of historical human bone skull pathologies. *Homo*, 58 (2), pg. 97-115

Ruffer M.A., 1910. Remarks on the histology and pathological anatomy of Egyptian mummies. *Cairo Scientific Journal*, 4, pg. 1-5

Ryan AS., 1997. Iron-deficiency anemia in infant development: implications for growth, cognitive development, resistance to infection and iron supplementation. *Yearbook of Physical Anthropology*, 40, pg. 25-62

Sabeti PC., Schaffner SF., Fry B., Lohmueller J., Varilly P., Shamovsky O., Palma A., Mikkelsen TS., Altshuler D., Lander ES., 2006. Positive natural selection in the human lineage. *Science*, 312 (5780), pg. 1614-20

Sahiratmadja E., Wieringa FT., van Crevel R., de Visser AW., Adnan I., Alisjahbana B., Slagboom E., Marzuki S., Ottenhoff TH., van de Vosse E, Marx JJ., 2007. Iron deficiency and NRAMP1 polymorphisms (INT4, D543N and 3UTR) do not contribute to severity of anemia in tuberculosis in the Indonesia population. *British Journal of Nutrition*, 98 (4), pg. 684-90

Saillard J., Santos FR., Stefanescu G., Sykes BC., Tolun A., Villems R., Tyler-Smith C., Jobling MA. , 2000. Y chromosomal diversity in Europe is clinal and influenced primarily by geography rather than by language. *American Journal of Human Genetics*, 67 (6), pg. 1526-43

Sallares R., 2006. Role of environmental changes in the spread of malaria in Europe during the Holocene. *Quaternary International*, volume 150, issue 1, pg. 21-27

Salvadei L., Ricci F., Manzi G., 2001. Porotic hyperostosis as a marker of health and nutritional conditions during childhood: studies at the transition between Imperial Rome and the early middle Ages. *American Journal of Human Biology*, 13, pg. 709-717

Sampietro M.L., O. Lao, D. Caramelli, M. Lari, R. Pou, M. Martí, J. Bertranpetit, C. Lalueza-Fox, 2007. Palaeogenetic evidence supports a dual model of Neolithic spreading into Europe. *Proceedings of Royal Academy of Science*, B vol. 274, no. 1622, pg. 2161-2167

Sanders MJ. and McKenna K., 2001. Head and facial trauma. Mosby's Paramedic Textbook, 2nd ed., revised. Ed. Mosby. Chapter 22

Sandison AT., 1957. Preparation of large histological sections of mummified tissue. *Nature*, 179, pg. 1309

Sanchez M., Galy B., Muckenthaler MU., Hentze MW., 2007. Iron regulatory proteins limit hypoxia-inducible factor-2alpha expression in iron deficiency. *Natural Structural Molecular Biology*, 14 (5), pg. 420-6

Sandor S.S., A. Pérez-García, M.H.A.J. Joosten and P.J.G.M. De Wit, 2004. The Effect of Nitrogen on Disease Development and Gene Expression in Bacterial and Fungal Plant Pathogens. *European Journal of Plant Pathology* 106 (6), pg. 493-506

Saunders Shelley R., 2008. Juvenile skeletons and growth related studies. In "Biological Anthropology of the Human Skeleton", edited by A. Katzenberg and Shelley R. Saunders, 2nd edition, pg. 117-147

Schaffer JR., 1889. Über den feineren Bau fossiler Knochen. Sitzungsberichte. Kaiserlich Akad Wissenschaft. Wien Math Naturwissenschaft Klasse 3 -7, pg. 319-382

Schmidt-Schultz T. and M. Schultz, 2004. Bone protects proteins over thousands of years: extraction, analysis and interpretation of extracellular matrix proteins in archaeological skeletal remains. *American Journal of Physical Anthropology*, 123, pg. 30-39.

Schmidt-Schultz T. and M. Schultz, 2007. Well preserved non-collagenous extracellular matrix proteins in ancient human bone and teeth. *International Journal of Osteoarchaeology*, 17, pg. 91-99

Schultz M., Drommer R., 1983. Möglichkeiten der Präparateherstellung aus den Gesichtsschädelbereich für die makroskopische und makroskopische Untersuchung unter Verwendung neuer Kunststofftechniken. *Exp. Mund Kiefer Gesichts Chir* 28, pg. 95-97

Schultz M., 1984. The diseases of a series of children skeletons from Ikiz Tepe, Turkey. In Proceedings of the Fifth European Meeting of the Paleopathology Association, Sienna, Italy. Capocchi V., Rabbino Massa E. (editors). Tipografia Senese, Siena, pg. 321-325

Schultz M., 1987. Spuren unspezifischer Entzündungen an prähistorischen und historischen Schädeln. Ein Beitrag zur Paläopathologie. Postdoctoral thesis. Gottingen: Medizinische Fakultät der Universität Gottingen

Schultz M., 1988a. Paläopathologische Diagnostik. In: Knussmann R, editor. Wesen und Methoden der Anthropologie. Volume 1/1. Stuttgart: Gustav Fischer, pg. 480-496

Schultz M., 1988b. Methoden der Licht- und Elektronenmikroskopie. In: Knussmann R, editor. Wesen und Methoden der Anthropologie. Volume 1/1. Stuttgart: Gustav Fischer, pg. 698-730

Schultz M., 1989. Causes and frequency of diseases during early childhood in Bronze age populations. In "Advances in Paleopathology", Capasso L. (ed.). Marino Solfanelli Editore: Chieti, pg. 175-179

Schultz M., 1993a. Initial stage of systemic bone disease. In "Histology of Ancient Human Bone: methods and diagnosis", Grupe G., Garland AN. (eds.). Springer-Verlag Inc.: New York, pg. 185-203

Schultz M., 1993b. Vestiges of non-specific inflammations of the skull in prehistoric and historic populations. A contribution to paleopathology. In: Kufmann B, editor. Anthropologische Beiträge 4A/B. Aesch, Switzerland Anthropologisches Forschungsinstitut Aesch and Anthropologische Gesellschaft in Basel, pg.1-84

Schultz M., 1997. Microscopic investigation of excavated skeletal remains: a contribution to paleopathology and forensic medicine. In: Haglund WD, Sorg MH, editors. "Forensic taphonomy-the post mortem fate of human remains". Boca Raton: CRC Press, pg. 187-222

Schultz M., 1999. The role of tuberculosis in infancy and childhood in prehistoric and historic populations. In "Tuberculosis, Past and Present". Palfi G, Dutour O, Deak J, Hutas I (eds). Golden Book Publisher Ltd..Tuberculosis Foundation: Szeged, pg. 503-507

Schultz M., 2001. Paleohistopathology of bone: a new approach to the study of ancient diseases. *Yearbook of Physical Anthropology*, 44, pg. 106-147

Schultz M., Schmidt-Schultz T., 2002. A contribution to health and disease in the pre-Columbian north American southwest: the children from the Grasshopper Pueblo. *American Journal of Physical Anthropology*, 34, pg.137

Schultz M., 2003a. Microscopic investigation of ancient bone disease. Workshop, Göttingen, August 9-25, 2003

Schultz M., 2003. Light microscopic analysis in skeletal paleopathology. In Ortner, "Identification of pathological conditions in human skeletal remains", 2nd edition. San Diego, CA. Academic Press, pg. 73-108

Schultz M., T.H. Schmidt-Schultz, J. Cresky, K. Kreutz, M. Brenner, 2007. Morbidity and mortality in the late PPNB populations from Basta and Ba'ha. *Paleopathology in Jordan*. In: Faerman M., Horwitz LK., Kahana T., Zilberman U. (eds.) "Faces

from the past: Diachronic patterns in the biology of human populations from the Eastern Mediterranean”. *BAR International Series* 1603, Archaeopress, Oxford, pg. 82-99

Schultz M., U. Timme and T.H. Schmidt-Schultz, 2007. Infancy and childhood in the pre-Columbian North American Southwest—first results of the palaeopathological investigation of the skeletons from the Grasshopper Pueblo, Arizona. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 17, issue 4, pg. 369– 379

Semenza Jan C., Bettina Menne, 2009. Climate change and infectious diseases in Europe. *Lancet*, volume 9, issue 6, pg. 365-375

Semino Ornella, Chiara Magri, Giorgia Benuzzi, Alice A. Lin, Nadia Al-Zahery Vincenza Battaglia, Liliana Maccioni, Costas Triantaphyllidis, Peidong Shen, Peter J. Oefner, Lev A. Zhivotovsky, Roy King, Antonio Torroni L. Luca Cavalli-Sforza, Peter A. Underhill and A. Silvana Santachiara-Benerecetti, 2004. Origin, Diffusion, and Differentiation of Y-Chromosome Haplogroups E and J: Inferences on the Neolithization of Europe and Later Migratory Events in the Mediterranean Area. *American Journal of Human Genetics*, volume 74, issue 5, pg. 1023-1034

Sheldon W., 1936. Anemia with bone changes in the skull. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 29, pg. 743

Snoeijers SS., Perez-Garcia A., Joosten MH., De Vit PG., 2000. The effect of nitrogen on disease development and gene expression in bacterial and fungal plant pathogens. *European Journal of Plant Pathology*, 80 (2), pg. 493-506

Sode Miki, Andrew J. Burghardt, Galateia J. Kazakia, Thomas M. Link, Sharmila Majumdar, 2010. Regional variations of gender-specific and age-related differences in trabecular bone structure of the distal radius and tibia. *Bone*, volume 46, issue 6, pg. 1620-1625

Sokal RR., Oden NL., Wilson C., 1991. Genetic evidence for the spread of agriculture in Europe by demic diffusion. *Nature*, 351 (6322), pg. 142-5

- Starakis I., Polyzogopoulou E., Siagris D., Mazokopakis E., Gogos CA., 2008. Unusual manifestation of brucellosis: liver abscesses and pancytopenia caused by *Brucella melitensis*. *European Journal of Gastroenterological Hepatology*, 20 (4), pg. 349-52
- Steckel RH., 2005. Young adult mortality following severe physiological stress in childhood: skeletal evidence. *Econ. Human Biology*, 3 (2), pg. 314-28
- Steinbock RT., 1976. Paleopathological diagnosis and Interpretation. CC. Thomas Springfield, Illinois
- Stodder ALW., 2006. Skeletal biology: southwest. In Sturtevant WC, editor, "Handbook of North America Indians". Washington DC: Smithsonian Institution, pg. 557-580
- Stone I., 1965. Studies of a mammalian enzyme system for producing evolutionary evidence on man. *American Journal of Physical Anthropology*, 23, pg. 83-86
- Stone A., 2008. DNA analysis of archaeological remains. In "Biological Anthropology of the Human Skeleton", edited by A. Katzenberg and Shelley R. Saunders, 2nd edition, pg. 461-483
- Stout SD., 1976. Histomorphometric analysis of archaeological bone. Ph.D. dissertation, Department of Anthropology, Washington University, St. Louis
- Stout SD., Teitelbaun SL, 1976. Histological analysis of undecalcified thin sections of archaeological bone. *American Journal of Physical Anthropology*, 44, pg. 263-270
- Stout SD., Simmons DJ., 1979. Use of histology in ancient bone research. *Yearbook of Physical Anthropology*, 22, pg. 228-249
- Stout SD., 1987. Histological structures and its preservation in ancient bone. *Current Anthropology*, 19, pg. 601-604

Stout SD., 1992. Methods of determining age at death using bone microstructure. In Saunders SR, Katzenberg MA, editors. *Skeletal Biology of past peoples. Research methods*. New York : Wiley-Liss, pg. 21-35

Stout SD., Lueck R, 1995. Bone remodelling rates and maturation in three archaeological skeletal populations. *American Journal of Physical Anthropology*, 98, pg. 161-171

Stout SD, 2004, προσωπική επικοινωνία

Stover PJ., Caudill MA. 2008. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *Journal of American Dietary Association*, 108 (9), pg.1480-1487

Stover PJ., 2007. Human nutrition and genetic variation. *Food of Nutrion Bulletin* (1 Suppl. International), pg. S101-15

Stravopodi Eleni, 1993. An assessment of the anthropological material from Tharrounia cave and the nearby cemetery. Στον τόμο "Θαρρούνια, το σπήλαιο, ο οικισμός και το νεκροταφείο", σ. 378-392, εκδ. Α. Σάμψων

Στραβοπόδη Ελένη, 1993. Προκαταρκτική μελέτη του ανθρωπολογικού υλικού από την ΥΕ Καλογερόβρυση. Στον τόμο "Καλογερόβρυση, Φύλλα, Ευβοίας", σ. 161-163, εκδ. Α. Σάμψων

Στραβοπόδη Ελένη, 1994. Ανθρωπολογική προσέγγιση των ανθρωπίνων σκελετικών καταλοίπων από τις ανασκαφές της Εφορείας Παλαιοανθρωπολογίας-Σπηλαιολογίας. *Αρχαιολογικά Ανάλεκτα εξ Αθηνών*, τόμ. XXI (1995), σ. 11-20

Στραβοπόδη Ελένη, Μανώλης Σωτήρης, 1997. Το ανθρωπολογικό υλικό από το σπήλαιο των Λιμνών, Καστριά, Καλαβρύτων. Στον τόμο "Το σπήλαιο των Λιμνών στα Καστριά Καλαβρύτων". Εκδ., Εταιρεία Πελοποννησιακών Μελετών, τομ. 7, σ. 456-483

Στραβοπόδη Ελένη, Μανώλης Σωτήρης, 1998. Το ανθρωπολογικό υλικό από το σπ. Θεόπετρα, το βιοπολιτισμικό πλαίσιο. “Πρακτικά του Διεθνούς Συνεδρίου για το σπήλαιο Θεόπετρα, 12 έτη ανασκαφικής έρευνας”, τομ.1, σ. 95-109

Stravopodi E., S. Manolis and N. Kyparissi-Apostolika, 1999. Paleoanthropological Findings from Theopetra Cave in Thessaly: A Preliminary Report, in G. N. Bailey, E. Adam, E. Panagopoulou, C. Perlès, and K. Zachos (eds.), “The Palaeolithic Archaeology of Greece and Adjacent Areas”, *BSA Studies 3* (London 1999), pg. 271-281

Stravopodi E., S. Manolis, S. Kousoulakos, V. Aleporou and M. Schultz, 2009. Porotic hyperostosis in Neolithic Greece: new evidence and further implications. In “New directions in the skeletal biology in Greece”. Ed. L. Schepartz, S. Fox and Ch. Bourbou. *Occasional Wiener Laboratory Series*, pg. 257-271

Street John, Min Bao, Leo deGuzman, Stuart Bunting, Franklin V. Peale, Jr. Napoleone Ferrara, Hope Steinmetz, John Hoeffel, Jeffrey L. Cleland, Ann Daugherty, Nicholas van Bruggen, H. Paul Redmond, Richard A. D. Carano, and Ellen H. Filvaroff, 2002. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proceedings of the Natural Academy of Science, USA*, 23, 99 (15), pg. 9656-9661

Stuart-Macadam P., 1985. Porotic hyperostosis: Representative of a childhood condition. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 66, issue 4, pg. 391-398

Stuart-Macadam, P., 1987a. A radiographic study of porotic hyperostosis. *American Journal of Physical Anthropology*, 74, pg. 511-520

Stuart-Macadam P., 1987b. Porotic hyperostosis: new evidence to support the anemia theory. *American Journal of Physical Anthropology*, 74, pg. 521-526

Stuart-Macadam P., 1989. Porotic hyperostosis: relation between vault and orbital lesions. *American Journal of Physical Anthropology*, 80, pg. 187-193

Stuart-Macadam P., 1991. Porotic hyperostosis: changing interpretations. In: Ortner DJ., Aufderheide AC., editors. "Human Paleopathology: current synthesis and future options". Symposium Zagreb 24-1988. Washington DC: Smithsonian Institution Press: pg. 36-39

Stuart-Macadam P., 1991. Anemia in Roman Britain: Poundbury Camp. *BAR International Series*, 567, pg. 101-113

Stuart-Macadam P., 1992. Porotic hyperostosis: a new perspective. *American Journal of Physical Anthropology*, 87, pg. 39-47

Stuart-Macadam P., Kent S., editors, 1992. Diet, demography and disease: changing perspectives on anemia. New York: Aldine de Gruyter

Suchey JM., 1979. Problems in the aging of the female os pubis. *American Journal of Physical Anthropology*, 44, pg. 263-270

Suchey JM., Brooks S.T. and Katz D., 1988. Instructions for use of the Suchey-Brooks system for age determination of the female os pubis. Instructional materials accompanying female pubic symphyseal models of the Suchey-Brooks system. Fort Collins, Colorado: France Casting

Suchey JM., Wiseley DV. and Katz D., 1986. Evaluation of Todd and MacKern-Stewart methods of aging the male pubis. In: Reichs K, editor. "Forensic osteology: advances in the identification of human remains". Springfield, IL: Charles C. Thomas, pg. 33-67

Sullivan A., 2005. Prevalence and etiology of acquired anemia in medieval York. *American Journal of Physical Anthropology*, 128, pg. 252-272

Supinda Bunyavanich, Christopher P. Landrigan, Anthony J. McMichael and Paul R. Epstein, 2003. The Impact of Climate Change on Child Health. *Ambulatory Pediatrics*, volume 3, issue 1, pg. 44-52

Syrogianopoulos GA., Mitselos CJ., Beratis NG., 1995. Childhood bacterial meningitis in southwestern Greece: a population based study. *Clinical Infectious Disease*, 21 (6), pg. 1471-3

Szklo MM. and Nieto FJ., 2002. Epidemiology: beyond the basics. Aspen Publishers Inc.

Takeda Naoya, Katsuzo Fujita, Shigenori Katayama, Nobuyuki Akutsu, Kimio Hashimoto, Eiji Kohmura 2008. Cranial Fasciitis Presenting with Intracranial Mass: A Case Report. *Pediatrics Neurosurgery*, 44, pg. 148-152

Tayles Nancy, 1996. Anemia, genetic diseases, and malaria in prehistoric mainland southeast Asia. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 101, issue 1, pg. 11–27

Temple Daniel H., 2010. Patterns of systemic stress during the agricultural transition in prehistoric Japan. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 142, issue 1, pg. 112–124

Templin O., Schultz M., 1994. Evidence of tuberculosis in the medieval infant population from Bettinger (Switzerland). *Homo-Journal of Comparative Human Biology*, 45, pg. S130

Teotia M., Teotia SP., Singh KP., 1998. Endemic chronic fluoride toxicity and dietary calcium deficiency interaction syndromes of metabolic bone disease and deformities in India. *Indian Journal of Pediatrics*, 65, pg. 371-81

Teucher B., Olivares M., Cori H., 2004. Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *International Journal of Vitamin Nutrition Research*, 74 (6), pg. 403-19

Theodoridou MN., Vasilopoulou VA., Atsali EE., Pangalis AM., Mostrou GJ., Syriopoulou VP., Hadjichristodoulou CS., 2007. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infectious Disease*, 7, pg. 101-116

Theurl I., Mattle V., Seifert M., Mariani M., Marth C., Weiss G., 2006. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood*, 107 (10), pg. 4142-8

Thomas C., Thomas L., 2005. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Laboratory Hematology*, 11, pg. 14-23

Thompson EA., Neel JV., 1997. Allele disequilibrium and allele frequency distribution as a function of social and demographic history. *American Journal of Human Genetics*, 60 (1), pg. 197-204

Thuong N.T.T. , T.R Hawn, G.E Thwaites, T.T.H. Chau, N.T.N. Lan, H.T Quy, N.T Hieu, A. Aderem, T.T Hien, J.J Farrarand, S.J Duns, 2007. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis Isolating the Meningitis Gene. *Genes and Immunity*, 8, pg. 422–428

Tilley C., 1994. A phenomenology of landscape. Berg. Oxford

Tinner Willy, Ebbe H., Nielsen and André F. Lotter, 2007. Mesolithic agriculture in Switzerland? A critical review of the evidence. *Quaternary Science Reviews*, volume 26, issues 9-10, pg. 1416-1431

Toshiko Tanaka, Cindy N. Roy, Wenliang Yao, Amy Matteini, Richard D. Semba, Dan Arking, Jeremy D. Walston, Linda P. Fried, Andrew Singleton, Jack Guralnik, Gonçalo R. Abecasis, Stefania Bandinell, Dan L. Longo, and Luigi Ferrucci, 2010. A genome-wide association analysis of serum iron concentrations. *Blood*, 7, volume 115, no. 1, pg. 94-96

Toshiko Tanaka, Cindy N. Roy, Wenliang Yao, Amy Mattein, Richard D. Semba, Dan Arking, Jeremy D. Walston, Linda P. Fried, Andrew Singleton, Jack Guralnik, Gonçalo R. Abecasis, Stefania Bandinelli, Dan L. Longo, and Luigi Ferrucci, 2010. A genome-wide association analysis of serum iron concentrations. *Blood*, 115, pg. 94-96

Trancho G., 1987. Cribra orbitalia in the remains of ancient Nubias. *American Journal of Physical Anthropology*, 74, pg. 511-520

Travis JM., Münkemüller T., Burton OJ., Best A., Dytham C., Johst K., 2007. Deleterious mutations can surf to high densities on the wave front of an expanding population. *Molecular Biological Evolution*, 24 (10), pg. 2334-43

Triantaphyllou S., 2001. A bioarcheological approach to prehistoric cemetery populations from central and west Greek Macedonia. *BAR IS 976*. Oxford

Triantaphyllou S., M.P. Richards C., Zernerand, S. Voutsaki, 2008. Isotopic dietary reconstruction of humans from Middle Bronze Age Lerna, Argolid, Greece. *Journal of Archaeological Science*, volume 35, issue 11, pg. 3028-3034

Trigger Bruce, 1989. A History of Archaeological Thought. Cambridge University Press: New York

Trinkaus Erik, 1977. The Alto Salaverry child: A case of anemia from the Peruvian Preceramic. *American Journal of Physical Anthropology*, volume 46, issue 1, pg. 25–28

Truksa Jaroslav, Hongfan Peng, Pauline Lee, and Ernest Beutler, 2006. Bone morphogenetic proteins 2, 4, and 9 stimulate murine hepcidin 1 expression independently of Hfe, transferrin receptor 2 (Tfr2), and IL-6. *Proceedings of Natural Academy of Science*, volume 103, n. 27, pg. 10289-10293

Truksa J., Peng H., Lee P., Beutler E., 2007. Different regulatory elements are required for response of hepcidin to interleukin-6 and bone morphogenetic proteins 4 and 9. *British Journal of Haematology*, 139 (1), pg. 138-47

Tsartsidou Georgia, Simcha Lev-Yadun, Nikos Efstratiou and Steve Weiner, 2009. Use of space in a Neolithic village in Greece (Makri): phytolith analysis and comparison of phytolith assemblages from an ethnographic setting in the same area. *Journal of Archaeological Science*, volume 36, issue 10, pg. 2342-2352

Tsitsika A., Stamoulakatou A., Kafritsa Y., Paleologos G., Panayotou I., Premetis E., Roma E., Papassotiriou I., 2005. Erythropoietin levels in children and adolescents with

inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Hematological Oncology*, 27, (2), pg. 93-6

Tsolia MN., Theodoridou M., Tzanakaki G., Kalabalikis P., Urani E., Mostrou G., Pangalis A., Zafiropoulou A., Kassiou C., Kafetzis DA., Blackwell CC., Kremastinou J., Karpathios TE., 2003. The evolving epidemiology of invasive meningococcal disease: a two year prospective population based study in children in the area of Athens. *FEMS Immunological Medical Microbiology*, 36 (1-2), pg. 87-94

Turney Chris S.M and Heidi Brown, 2007. Catastrophic early Holocene sea level rise, human migration and the Neolithic transition in Europe. *Quaternary Science Reviews*, volume 26, issues 17-18, pg. 2036-2041

Tympa-Psirropoulou E., Vagenas C., Psirropoulos D., Dafni O., Matala A., Skopouli F., 2005. Nutritional risk factors for iron-deficiency anaemia in children 12-24 months old in the area of Thessalia in Greece. *International Journal of Food Science and Nutrition*, 56 (1), pg. 1-12

Tyson R., Schultz M., Schmidt-Schultz T., 1999. Infant diseases in pre-Columbian north American southwest: the Anasazi population from Paako. *American Journal of Physical Anthropology*, 28, pg. 268-269

Tzanakaki G., Mastrantonio P., 2007. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 29 (6), pg. 621-9

Ubelaker, D.H., 1989. Human Skeletal Remains: Excavation, Analysis, Interpretation. 2nd ed. Taraxacum, Washington, D.C

Ubelaker, DH., 1992. Porotic hyperostosis in prehistoric Ecuador. In Stuart-Macadam P. Kent, editors. "Diet, Demography and Disease. Changing perspectives on anemia". New York: Aldine de Gruyter, pg. 201-217

Uchida T., 1995. Overview of iron metabolism. *Internatioanal Journal of Hematology*, 62, pg. 193-202

Ulijaszek, S.J., 1991. Human dietary change. *Philosophical Transactions Biological Sciences*, 334, pg. 271-278

Ulrich Kotthoff, Ulrich C. Müller, Jörg Pross, Gerhard Schmiedl, Ian T. Lawson, Bas van de Schootbrugge, Hartmut Schulz, 2008. Late glacial and Holocene vegetation dynamics in the Aegean region: an integrated view based on pollen data from marine and terrestrial archives. *The Holocene*, volume 18, no. 7, pg. 1019-1032

Vakili S., Caudill MA., 2007. Personalized nutrition: nutritional genomics as a potential tool for targeted medical nutrition therapy. *Nutrional Reviews*, 65 (7), pg. 301-15

Valamoti Soultana Maria, 2005. Grain versus chaff: identifying a contrast between grain-rich and chaff-rich sites in the Neolithic of northern Greece. Vegetation history and archaeobotany. Symposium of the International Workgroup for Palaeoethnobotany N°13, Girona, Catalunya ESPAGNE (16/05/2004), vol. 14, n° 4. Selected papers, pg. 259-267

Valamoti, S.M., 2007. Detecting seasonal movement from animal dung. An investigation in Neolithic northern Greece. *Antiquity*, 81, pg. 1053-1064

Van der Merwe A.E., M. Steyn, G.J.R. Maat, 2010. Adult scurvy in skeletal remains of late 19th century mineworkers in Kimberley, South Africa. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 20, issue 3, pg. 307–316

Van der Merwe A.E., Maat G.J.R and Steyn M., 2010. Ossified hematomas and infectious bone changes on the anterior tibia: histomorphological features as an aid for accurate diagnosis. *International Journal of Osteoarchaeology*, volume 20, issue 2, pg. 227-239

Vannière Boris, Gianni Zanchetta, Eric Fouache, Gilles Touchais, Lera Petrika, Céline Coussot, Anne-Véronique, Walter-Simonnet, Fabien Arnaud, 2009. Possible complexity of the climatic event around 4300-3800 cal. BP in the central and western Mediterranean. *The Holocene*, volume 19, no. 6, pg. 823-833

Vassiliadou D., Papadopoulos V., Konstantinidou C., Arnaoutoglou M., 1998. HbO Thrace trait, HbO Thrace hemeoglobinopathy and HbO Thrace/Hb beta zero hemeoglobinopathy: a retrospective study of 118 cases. *Folia Medical*, 40 (38 Supplement), pg. 46-50

Veenemans J., Andang'o PE., Mbugi EV., Kraaijenhagen RJ., Mwaniki DL., Mockenhaupt FP., Roewer S., Olomi RM., Shao JF., van der Meer JW., Savelkoul HF., Verhoef H., 2008. Alpha+,- thalassemia protects against anemia associated with a symptomatic malaria: evidence from community based surveys in Tanzania and Kenya. *Journal of Infectious Disease*, 198 (3), pg. 401-8

Verceloti G., Caramella D., Formicola V., Fornaciari G. and C.S. Larsen, 2010. Porotic hyperostosis in a late Paleolithic skeleton, Villabruna, Italy. *International Journal of Osteoarcheology*, volume 20, issue 3, pg. 358-368

Vered Eshed, Avi Gopher, Timothy Gage and Israel HersHKovitz, 2004. Has the transition to agriculture reshaped the demographic structure of prehistoric populations? New evidence from the Levant. *American Journal of Physical Anthropology*, 124, pg. 315-319

Vered Eshed, Avi Gopher, Ron Pinhasi, Israel HersHKovitz' 2010. Paleopathology and the origin of agriculture in the Levant. *American Journal of Physical Anthropology*, 143, pg. 121–133

Von Ednt DW. and Ortner DJ., 1982. Amino acid analysis of bone from a possible case of prehistoric iron-deficiency anemia from the American southwest. *American Journal of Physical Anthropology*, 59 (4), pg. 377-85

Von Hagens G., 1979. Impregnation of soft biological specimens with thermosetting resins and elastomers. *Anatomical Record* 194 (2), pg. 247-255

Vött Andreas, 2007. Relative sea level changes and regional tectonic evolution of seven coastal areas in NW Greece since the mid-Holocene. *Quaternary Science Reviews*, volume 26, issues 7-8, pg. 894-919

Voulgarelis M., Kokori SI., Ioannidis JP., Tzioufas AG., Kyriaki D., Moutsopoulos HM., 2000. Anemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Annals of Rheumatic Disease*, 59, (3), pg. 217-22

Vuylsteke PL., Bertrand C., Verhoef GE., Vanderberghe P., 2004. Case of megaloblastic anemia caused by intestinal taeniasis. *Annals Hematologica*, 83, pg. 487-488

Wadsworth GR., 1992. Physiological, Pathological and Dietary influences on the hemoglobin level. In Stuart-Macadam P., Kent S., editors. "Diet, Demography and Disease: changing perspectives on anemia". New York: Aldine de Gruyter, pg. 63-104

Waldron T., 1994. Counting the dead. The skeletal epidemiology of skeletal populations. Chichester: John Wiley and Sons 1994

Walker PL., 1986. Porotic hyperostosis in a marine dependent California Indian population. *American Journal of Physical Anthropology*, 69, pg. 345-354

Wallace DC., Brown MD., Lott MT., 1999. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease. *Gene*, 238 (1), pg. 211-230

Walor David M., Walter E. Berdon and Sjirk J. Westra, 2005. Hair-on-end' skull changes resembling thalassemia caused by marrow expansion in uncorrected complex cyanotic heart disease. *Pediatric Radiology*, volume 35, pg. 698-701

Wander K., Shell-Duncan B. McDade T.W., 2008. Evaluation of iron deficiency as a nutritional adaptation to infectious disease: An evolutionary medicine perspective. *American Journal of Human Biology*, 16, 2, pg. 141-156

Wapler U., 1998. Cribra orbitalia in anthropobiology: diagnostic criterions and implications in the study of ancient skeletal populations. Ph.D thesis. Bordeaux: Ecole des Sciences Biologiques et Medicales, Universite Bordeaux

Wapler U., Crubezy E., Schultz M., 2004. Is cribra orbitalia synonymous with anemia? Analysis and interpretation of cranial pathology in Sudan. *American Journal of Physical Anthropology*, 123, pg. 333-339

Wapler PL., Barthurst R., Richman R., Gjerdrum TH., 2009. The causes of porotic hyperostosis and cribra orbitalia: a reappraisal of the iron-deficiency anemia hypothesis. *American Journal of Physical Anthropology*, 139, pg. 109-125

Webb K., Jolley KA., Mitchell Z., Robinson C., Newton JR., Maiden MC. and Waller A., 2008. Development of an unambiguous discriminatory multilocus sequence typing scheme for the streptococcus zooepidemicus group. *Mircobiology*, 154 (10), pg. 3016-124

Weinberg ED., 1992. Iron withholding in the prevention of disease. In: Stuart-Macadam P., Kent S., editors. "Diet, demography and disease: changing perspectives on anemia". New York; Aldine de Gruyter, pg. 105-150

Weiner S., Goldberg P. and O. Bar-Yosef, 1993. Bone Preservation in Kebara Cave, Israel: Using On-Site Fourier Transform Infrared Spectrometry. *Journal of Archaeological Science*, 20, pg. 613-627

Weiss K.M., 1973. Demographic models for Anthropology (Memoirs of the Society for American Archaeology Nr. 27), *American Antiquity*, 38, pg. 32-37

Weiss R., Fogelman Y., Bennett M., 2004. Severe vitamin B12 deficiency in an infant associated with a maternal deficiency and a strict vegetarian diet. *Journal of Paediatric Hematological Oncology*, 26, pg. 270-271

Weiss G. and LT. Goodnough, 2005. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine*, 352, pg. 10

Welcker H., 1888. Cribra orbitalia, ein ethnologischdiagnostisches Merkmal am schädel mehrerer Menschenrassen. *Archiv Fur Anthropologie*, 17, pg. 1-18

Whallon Robert, 2006. Social networks and information: Non-“utilitarian” mobility among hunter-gatherers. *Journal of Anthropological Archaeology*, volume 25, issue 2, pg. 259-270

White T., 1991. Human osteology. Academic Press

Whitehead VM., 2006. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *British Journal of Hematology*, 134 (2), pg.125-36

William H.U., 1929. Human paleopathology with some original observations on symmetrical osteoporosis of the skull. *Archives of Pathology*, 7, pg. 839-902

William A. Lovis, Robert Whallon and Randolph E. Donahue, 2006. Social and spatial dimensions of Mesolithic mobility. *Journal of Anthropological Archaeology*, volume 25, issue 2, pg. 271-274

Williams AO., Lagundoye SB., Johnson CL., 1975. Lamellation of the diploe in the skulls of patients with sickle cell anemia. *Archives of Disease in Children*, 50, pg. 948-952

Willis Katherine J. and Keith D. Bennett, 1994. The Neolithic Transition-Fact or Fiction? Palaeoecological Evidence from the Balkans. *The Holocene*, 4, pg. 326–330

Wilson DJ., Gabriel E., Leatherbarrow AJ., Cheesbrough J., Gee S., Bolton E., Fox A., Hart CA., Diggle PJ., Fearnhead P., 2009. Rapid evolution and the importance of recombination to the gastro-enetric pathogen *Campylobacter jejuni*. *Molecular Biology Evolution*, 26 (2), pg. 385-97

Wilson L., MacLeod N. and L.T. Humphrey, 2008. Morphometric criteria for sexing juvenile human skeleton using ilium. *Journal of Forensic Science*, volume 53, n. 2, pg. 261-279

Winter-Livneh Rona, Tal Svoray and Isaac Gilead, 2010. Settlement patterns, social complexity and agricultural strategies during the Chalcolithic period in the Northern Negev, Israel. *Journal of Archaeological Science*, volume 37, issue 2, pg. 284-294

Wonke B., 1998. Bone disease in beta-thalassaemia major. *British Journal of Haematology*, 103 (4), pg. 897-901

Wood JW., Milner GR., Harpending HC., Weiss KM., 1992. The osteological paradox problems of inferring prehistoric health from skeletal samples. *Current Anthropology*, 33, pg. 343-370

Woo KI., Kim YD., 1997. Subperiosteal hematoma of the orbit associated with sinusitis. *Korean Journal of Ophthalmology*, 11, pg. 118-122

Wright L.E. and C.J. Yoder, 2003. Recent progress in bioarchaeology: approaches to the osteological paradox. *Journal of Archaeological Research*, 11, pg. 43-70

Wright Lori E. and Chew Francisco, 1998. Porotic Hyperostosis and Paleoepidemiology: A Forensic Perspective on Anemia among the Ancient Maya. *American Anthropologist*, volume 100, issue 4, pg. 924-939

Wrighting DM., Andrews NC., 2008. Iron homeostasis and erythropoiesis. *Current Topics in Developmental Biology*, 82, pg. 141-67

Yildirim Tulin, A. Muhtesem Agildere, Levent Oguzkurt, Ozlem Barutcu, Osman Kizilkilic, Rikkat Kocak, Emin Alp Niron, 2005. MRI evaluation of cranial bone marrow signal intensity and thickness in chronic anemia. *European Journal of Radiology*, 53, pg. 125-30

Yuehuei H.A., Kylie L. Martin 2003. Handbook of Histology Methods for Bone and Cartilage. Yuehuei H.A., K.L. Martin (eds.). Human Press

Zaino EC., 1967. Symmetrical osteoporosis, a sign of severe anemia in the prehistoric Pueblo Indians of the southwest. In "Miscellaneous Papers in Paleopathology I", Wade W. ed. Museum of Northern Arizona, Flagstaff 40-47

Zaino DE., Zaino EC., 1975. Cribra orbitalia in the aborigines of Hawaii and Australia. *American Journal of Physical Anthropology*, 42, pg. 91-93

Zamboni Luciano and Daniel C. Pease, 1961. The vascular bed of red bone marrow. *Journal of Ultrastructure Research*, volume 5, issue 1, pg. 65-85

Zangger E., 1991. Prehistoric Coastal Environments in Greece: The Vanished Landscapes at Dimini Bay and Lake Lerna. *Journal of Field Archaeology*, 18, pg. 1-16

Zeder M., E. Emshwiller, B. Smith and D. Brandley, 2006. Documenting domestication: the intersection of genetics and archaeology. *Trends in Genetics*, volume 22, pg. 139-156

Zeisel SH., 2000. Is there a metabolic basis for dietary supplementation? *American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (2 suppl.), pg. 507S-11S

Zeng ZB., 2005. QTL mapping and the genetic basis of adaptation: recent developments. *Genetica*, 123 (1-2), pg. 25-37

Zimmer Carl, 2001. Genetic Trees Reveal Disease Origins. *Science*, volume 292. no. 5519, pg. 1090-1093

Zimmerman MR. and Kelley MA., 1982. Atlas of Human Paleopathology. New York; Praeger Publishers

Zimmerman MR., 2001. The study of preserved human tissue. In Brothwell DR., Pollard AM., editors. Handbook of Archaeological Sciences. Chichester, UK: John Wiley and Sons., pg. 249-257

Zohar Kerem, Simcha Lev-Yadun, Avi Gopher, Pnina Weinberg and Shahal Abbo, 2007. Chickpea domestication in the Neolithic Levant through the nutritional perspective. *Journal of Archaeological Science*, volume 34, issue 8, pg. 1289-1293

Αρχαιολογία

Andreou S., M. Fotiadis and K. Kotsakis, 1996. Review of Aegean prehistory V: the Neolithic and Bronze Age of northern Greece. *American Journal of Archaeology* 100, pg. 537-597

Andreou S., M. Fotiadis and K. Kotsakis, 2001. The Neolithic and Bronze Age of Northern Greece. Στο T. Cullen (ed.) *Aegean Prehistory: A Review. American Journal of Archaeology* (Supplement 1). Boston

Bailey D.W., 2000. *Balkan Prehistory: Exclusion, Incorporation, and Identity*. London: Routledge

Βαλαμώτη Σ.Μ., 2009. Η Αρχαιοβοτανική Έρευνα της Διατροφής στην Προϊστορική Ελλάδα. Θεσσαλονίκη, University Studio Press

Betancourt Ph., C. Davaras, and E. Stravopodi, 2008. Excavations in the Agios Haralabos cave, a preliminary report. *Hesperia*, vol. 77 (4), pg. 539-605

Binford Lewis R., 1962. Archaeology as anthropology. In *Contemporary Archaeology*, ed. by M. Leone, pg. 93-101. Southern Illinois University, Carbondale, Illinois

Binford Sally R. and Lewis Binford, 1968. *New Perspectives in Archaeology*, Chicago: Aldine Press

Bogaard Amy, 2004. The nature of early farming in Central and South-east Europe. *Documenta Praehistorica XXXV*. Neolithic Studies 15. Abstract

Budja Michael, 1999. The Transition to Farming in Mediterranean Europe: an indigenous respond. *Documenta Praehistorica XXVII*, pg.119-142

Budja Michael, 2001. The Transition to Farming in Southeast Europe: Perspectives from Pottery. Neolithic Studies, no. 8. *Documenta Praehistorica*, 28, pg. 27–48

Child Gordon, 1925. *The dawn of European civilization*. Kegan Paul, Trench and Trubner. London

Coleman J., 1992. Greece, the Aegean, and Cyprus. Part 1: “Greece and the Aegean from the Mesolithic to the end of the Early Bronze Age”, R.W., Ehrich (ed.), *Chronologies in Old Archaeology*, Chicago and London, 3rd edition

Davison K., P.M Dolukhanov, G.R. Sarson, A. Shukurov, G.I Zaitseva, 2007. A paneuropean model of the Neolithic. *Documenta Prehistorica*, XXIV, pg. 139-154

Demoule J.P., Perlès C., 1993. The Greek Neolithic: A New Review. *Journal of World Archaeology*, volume 7, n. 4, pg. 355-416

Dickinson Oliver, 2006. The Aegean from Bronze Age to Iron Age, London, 14-15

Farrand W.R., 2003. Discontinuity in the stratigraphic record: snapshots from Franchthi cave Peloponnnesos Greece. In N. Galanidou and C. Perlès (eds). The Greek Mesolithic: problems and perspectives. *BAR*, London, pg. 69-78

Halstead P.L.J., 1984. Strategies for Survival: An Ecological Approach to Social and Economic Change in The Early Farming Communities of Thessaly, Northern Greece, unpublished Ph.D. Dissertation, University of Cambridge, Great Britain

Halstead P.L.J., 1989. The Economy has a Normal Surplus: Economic Stability and Social Change among Early Farming Communities of Thessaly, Greece. In “Bad Year Economics. Cultural Responses to Risk and Uncertainty”. By P. Halstead and J. O'Shea, pg. 68-80

Halstead P., 1996a. The development of agriculture and pastoralism in Greece: when, how, who and what? In D.R. Harris (ed.). The origin and spread of agriculture and pastoralism in Eurasia, pg. 296-309

Halstead P., 1996b. Pastoralism or household herding? Problems of space and specialization in early Greek animal husbandry. *World Archaeology*, 28 (1), pg. 20-42

Halstead P., 2005. Re-settling the Neolithic; faunal evidence for seasons of consumption and residence at Neolithic sites in Greece. In D. Bailey, A. Whittle and V. Cummings (eds.). (Un)settling the Neolithic, 38-50. Oxford, Oxbow

Higgs E.S., Jarman M.R., 1972. The origin of plant and animal husbandry. In Higgs E.S. Jarman M. R. (eds.). Paper in economic prehistory, pg. 3-13

Hodder I., 1999. The archaeological process. An introduction. Blackwell, Oxford

Hodder I., 2000. Towards Reflexive Method in Archaeology: The Example at Çatalhöyük. McDonald Institute for Archaeological Research/British Institute of Archaeology at Ankara, Monograph No. 28

Hodder I., 2001. Archaeological theory today. Polity Press, Cambridge

Hodder I. 2007 Çatalhöyük in the context of the Middle Eastern Neolithic. *Annual Review of Anthropology*, 36, pg.105-120

Θεοχάρης Δ., 1981. Νεολιθικός Πολιτισμός, Μορφωτικό Ίδρυμα Εθνικής Τραπέζης, Αθήνα

Jacobsen T. W., 1981. Franchthi Cave and the Beginning of Settled Village Life in Greece. *Hesperia* 50, pg. 303-319

Καζνέση Α., Κατσαρού, 2003. Η νεολιθική κεραμική από τη Β Κουβελείκη Σπηλιά Αλεποχωρίου Λακωνίας. *Αρχαιολογικά Ανάλεκτα εξ Αθηνών*, XXXII-XXXIII (1999-2001), σελ. 27-36

Κονταξή Χ., Ε. Στραβοπόδη, 2003. Ανασκαφή στη Β Κουβελείκη Σπηλιά Αλεποχωρίου Λακωνίας. *Αρχαιολογικά Ανάλεκτα εξ Αθηνών*, XXXII-XXXIII (1999-2001), σελ. 19-26

Κωτσάκης Κ., 1992. Ο νεολιθικός τρόπος παραγωγής. Ιθαγενής ή άποικος; Πρακτικά Διεθνούς Συμποσίου για την αρχαία Θεσσαλία στη μνήμη του Δ. Θεοχάρη, Βόλος 1988. ΤΑΠ. Δημοσιεύματα του Αρχαιολογικού Δελτίου 46, σελ. 120-135

Κωτσάκης Κ., 2000. Η αρχή της Νεολιθικής στην Ελλάδα. Σπήλαιο Θεόπετρα. *Πρακτικά του Διεθνούς Συνεδρίου για το σπήλαιο Θεόπετρα, 12 έτη ανασκαφικής έρευνας 1987-1998*, τομ.1, Τρίκαλα, 1998, σελ. 173-181

Kotsakis K., 2001. Mesolithic to Neolithic in Greece. Continuity, discontinuity or change of course? *Documenta Prehistorica*, 28, pg. 63-73

Kotsakis K., 2003. From the Neolithic side: the Mesolithic/Neolithic interface in Greece. In "The Greek Mesolithic, problems and perspectives". Ed. N. Galanidou and C. Perles. *British School at Athens (BSA)*, pg. 217-223

Κοτζαμάνη Γ., 2010. Από τη συλλογή στην καλλιέργεια: αρχαιοβοτανική διερεύνηση των πρώιμων σταδίων εκμετάλλευσης των φυτών και της αρχής της γεωργίας στον ελλαδικό χώρο (σπήλαιο Θεόπετρας, σπήλαιο Σχιστού, Σιδάρι, Ρεβένια). Τμήμα Ιστορίας και Αρχαιολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Διδακτορική διατριβή

Koumouzelis M., Koslowski J.K, Nowak M., Sobczyk K., Kazcanowska M., Pawlikowski M., Paazdur A., 1996. Prehistoric settlement in the Kleisoura gorge, Argolid, Greece. *Prehistoire Européenne*, 8, pg. 143-73

Κυπαρίσση-Αποστολικά Ν., 2000. Η ανασκαφή του σπηλαίου Θεόπετρα. *Πρακτικά του Διεθνούς Συνεδρίου για το σπήλαιο Θεόπετρα, 12 έτη ανασκαφικής έρευνας 1987-1998*, Τρίκαλα, 1998, том.1. Επιμέλεια Ν. Κυπαρίσση-Αποστολικά, σελ. 17-37

Kyparissi-Apostolika N., 2000. The Mesolithic/Neolithic transition in Greece as evidenced by the data by the data at Theopetra cave in Thessaly. 7th Neolithic Seminar, "The processes of Neolithization in Euroasia" Ljubjana 22-27 May 2000. *Documenta Praehistorica XXVII*, pg. 133-140

Kyparissi-Apostolika N., 2003. The Mesolithic in Theopetra cave: new data on a debated period in Greek prehistory. In "The Greek Mesolithic, problems and perspectives". Ed. N. Galanidou and C. Perles. *British School at Athens studies (BSA)*, pg. 189-199

Manning S.W., 1995. 'The Absolute Chronology of the Aegean Early Bronze Age: Archaeology, Radiocarbon and History', Monographs in Mediterranean Archaeology 1, Sheffield Academic Press, Sheffield

Manning Sturt W., Carole MacCartney, Bernd Kromer and Sara Stewart, 2010. The earlier Neolithic in Cyprus: recognition and dating of a prepottery Neolithic A occupation. *Antiquity*, volume 84, number 325, pg. 693-706

Mats Johnson, 2004. Early farming in the land of springs. Settlement patterns and farming in Neolithic Greece. Antikens kultur och samhällsliv. Götteborgs Universitet. Akademisk avhandling som för avläggande av filosofie kl.13.15

Mats Johnson, 2007. Water, animals and agricultural technology: a study of settlement patterns and economic change in Neolithic southern Greece. *Oxford Journal of Archaeology*, volume 15, issue 3, pg. 267 – 295

Mellaart J., 1967. Çatal Hüyük: A Neolithic Town in Anatolia. Thames and Hudson: London

Mellaart J., 1975. The Neolithic of the Near East. New York. Charles Scribner' s Sons

Mihailovič D., 2007. Social aspects of the transition to farming in the Balkans. *Documenta Prehistorica*, XXXIV, 633/634, pg. 314-317

Mlekuž D., M. Budja, R. Payton, C. Bonsal, A. Žibrat Gašparič, 2008. Reassessing the Mesolithic/Neolithic “gap” in southeast European cave sequences. *Documenta Prehistorica* XXXV, pg. 631-634

Mylonas G. 1966. Mycenae and the Mycenaean Age. Princeton University Press, 1st edition

Perlès C., 1989. Le Néolithization de la Grèce. In O. Aurenche and J. Cauvin editors. Néolithization. Proche et Moyen Orient Méditerranée orientale, Nord de l' Afrique, Europe meridionale, Chine, Amerique du sud. *BAR*, 516, pg. 110-137

Perlès C., 1992. Systems of Exchange and Organization of Production in Neolithic Greece. *Journal of Mediterranean Archaeology*, 5 (2), pg. 115-164

Perlès C., 1994. Les debuts du Néolithique en Grèce. *La recherche*, 266 volume 25, pg. 643-649

Perlès C., 1995. La transition Pléistocène/Holocène et le problème du Mésolithique en Grèce. In V. Villaverde Bonilla (ed.), *Los Últimos Cazadores: Transformaciones culturales y económicas durante el Tardiglaciario y el inicio del Holoceno en el ámbito mediterráneo* (Alicante 1995), pg. 179-206

Perlès C., 2003. An alternate (and old-fashioned) view of Neolithisation in Greece. *Documenta Praehistorica* XXX, pg. 99-113

Price T.D., 2000. *Europe's first farmers*. Cambridge University Press. Cambridge

Redman C.L., 1978. *The rise of civilization*. San Francisco. W.H. Freeman and Company

Renfrew C., 1977. Alternative models for exchange and spatial distribution. In T.K Earle and J.E. Ericson eds. "Exchange Systems in Prehistory". New York, pg. 71-90

Runnels C.N and van Andel T.H, 1988. Trade and the origins of agriculture in the eastern Mediterranean. *Journal of Mediterranean Archaeology*, 1 (1), pg. 83-109

Runnels C.N., 1995. Review of Aegean Prehistory IV: The stone age of Greece from the Paleolithic to the advent of the Neolithic. *American Journal of Archaeology*, 99, pg. 699-728

Runnels C.N., E. Panagopoulou, P. Murray, G. Tsartsidou, S. Allen, K. Mullen, and E. Tourloukis, 2005. A Mesolithic Landscape in Greece: Testing a Site-Location Model in the Argolid at Kandia. *Journal of Mediterranean Archaeology*, 18, pg. 259-285

Sampson A., 1998. The Mesolithic and Neolithic habitation in the cave of Cyclope, Youra, Northern Sporades, *BSA*, 93, pg. 1-22

Sampson A., 2001. The cave of Cyclope at Youra, Alonnessos. The Neolithic and the Mesolithic strata, in A. Sampson (ed.), "Archaeology in the Northern Sporades, Greece", pg. 41

Sampson A., 2002. Transitional phases in the Aegean prehistory. Dating problems and archaeological interpretation. *Proceedings of the Conference Archaeology and Environment in Dodecanese*, pg. 113-121

Sampson A., J. Kozłowski, M. Kaszanowska and B. Giannouli, 2002. The Mesolithic Settlement at Maroulas, Kythnos. *Mediterranean Archaeology and Archaeometry* 2, pg.145-67

Seferiades M., 2007. Complexity of the processes of Neolithization: Tradition and modernity of the Aegean world at the dawn of the Holocene period (11-9 kyr). *Quaternary International*, volumes 167-168, pg. 177-185

Smith B.D., 1989. Origins of Agriculture in Eastern North America. *Science*, vol. 246, n. 4937, pg. 1566-1571

Sordinas A., 1969. Investigations of the Prehistory of Corfu during 1964-1966. *Balkan Studies* 10, pg. 393-424

Στραβοπόδη Ε., Κονταξή Χ., 1995. Προκαταρκτική μελέτη της αρχαιολογικής ανασκαφής από την Α Κουβελέικη σπηλιά στην Λακωνία. *Αρχαιολογικά Ανάλεκτα εξ Αθηνών*, τομ. XXII (1995), σελ. 21-30

Trandalidou K., 2003. Faunal remains from the earliest strata of the Cave of Cyclops (Youra, northern Sporades): recording the data. In Galanidou N. and Perlès C. (eds.), “The Greek Mesolithic”. *British School at Athens (BSA)*, no. 10, pg. 142–179

Treuil R., 1996. Οι Πολιτισμοί του Αιγαίου κατά τη Νεολιθική και την Εποχή του Χαλκού. Εκδόσεις Καρδαμίτσα, Αθήνα

Tsountas Chrestos, Irving Manatt J., 1897. The Mycenaean Age: a Study of the Monuments and Culture of Pre-Homeric Greece, Houghton, Mifflin and Co. Boston

Valamoti S.M. 2004. Plants and People in Neolithic and Early Bronze Age Northern Greece. *BAR* 1258. Oxford

Van Andel T.H., Zangger E. and Demitrack A. 1990. Land use and soil erosion in prehistoric and historic Greece. *Journal of Field Archaeology*, 17, pg. 379-396

Van Andel T.H, Tjeerd H., and Curtis N. Runnels, 1995. The Earliest Farmers in Europe: Soil Preferences and Demic Diffusion Pathways. *Antiquity*, 69, pg. 481–500

Whittley A., 1996. Europe in the Neolithic. The Creation of the New Worlds. Cambridge University Press. Cambridge

Χουρμουζιάδης Γ.Χ., 1980. Εισαγωγή στο Νεολιθικό Τρόπο Παραγωγής. *Ανθρωπολογικά*, 1, σελ.118-129

Ζάχος Κ., 2010. Η μεταλλουργία στην Ελλάδα και στη ΝΑ Ευρώπη κατά την 5^η και 4^η χιλιετία π.Χ. Η Ελλάδα στο ευρύτερο πολιτισμικό πλαίσιο των Βαλκανίων κατά την 5^η και 4^η χιλιετία π.Χ. Μουσείο Κυκλαδικής Τέχνης. Ίδρυμα Ν.Π. Γουλανδρή

Zvelebil M., 2000. The social context of the agricultural transistion in Europe. In C. Renfrew and K. Boyle (eds.). “Archaeogenetics: DNA and the population prehistory in Europe”, pg. 57-80

Zvelebil Marek, 2002. The agricultural transition and the origins of Neolithic society in Europe. *Documenta Praehistorica*, XXVIII. Neolithic studies 8. Abstract

Zohary Daniel and Maria Hopf, 2000. Domestication of Plants in the Old World: The Origin and Spread of Cultivated Plants in West Asia, Europe, and the Nile Valley. 3d ed. Oxford: Oxford University Press

Πίνακας 26. Πορώδης υπερόστωση, cribra orbitalia, λύσεις ενδοκράνιου, επιμήκων οστών

ΔΕΙΓΜΑ	ΠΟΡΩΔΗΣ ΥΠΕΡΟΣΤΩΣΗ	CRIBRA ORBITALIA	ΕΝΔΟΚΡΑΝΙΟ	ΕΠΙΜΗΚΗ ΟΣΤΑ
ΘΠ 2-M	+	-	-	-
ΚΘ2- M	+	-	-	-
ΚΘ3-M	-	+	+	
ΚΘ6-M	+	-	+	-
ΚΘ7-M	+	-	-	+
ΚΘ8-M	+	-	-	-
ΚΘ9-M	-	-	-	+
ΚΘ11-M	+	+	+	-
ΘΠ 3-N	+	-	-	-
ΘΠ 8-N	+	-	-	-
ΘΠ9-N	-	+	-	-
ΘΠ11-N	-	-	-	+
ΘΠ14-N	+	-	+	-
ΘΠ17-N	+	-	-	-
ΘΠ18-N		+	-	-
ΘΠ21-N	+	-	-	-
ΘΠ24-N	-	+	-	-
ΘΠ27-N	+	-	+	-
ΘΠ28-N	-	-	-	+
ΘΠ31-N	+	-	-	-
ΘΠ32-N	+	-	-	-
ΑΚ1-N		+	-	-
ΑΚ2-N	-	-	-	+
ΑΚ5-N		+	-	-
ΑΚ6-N	+	-	+	-
ΑΚ8-N	+	-	-	-
ΑΚ10-N	+	-	+	-
ΒΚ1-N	+	+	-	-
ΒΚ2-N	+	-	-	-
ΒΚ2-N	-	+	+	-
ΘΡ2-N	+	-	+	-
ΘΡ3-N	-	-	-	-
ΘΡ4-N	-	+	+	-
ΘΡ6-N	-	-	-	+
ΘΡ7-N	+	-	+	-
ΘΡ8-N	+	-	+	-
ΘΡ10-N	+	-	+	-
ΘΡ12-N	+	-	+	-
ΘΡ14-N	+	-	+	-
ΘΡ15-N	+	-	+	-
ΘΡ16-N	+	-	+	-
ΘΡ19-N	-		-	+
ΘΡ20-N	+	-	+	-

ΘP21-N	-	-	+	-
ΘP24-N		+	-	-
ΘP25-N	+	-	+	-
ΘP26-N	-	-	-	+
ΘP27-N	+		+	-
ΘP28-N	+	-	+	-
ΘP29-N	-	+	-	-
ΘP30-N	+	-	+	-
ΘP31-N	-		+	-
ΘP32-N	+	-	-	-
ΣX1-N	+		+	
ΣX2-N	+		+	
ΣX3-N		+	+	+
PZ1-N	+	-	-	+
PZ2-N	-	+	-	-
PZ3-N	-	-	-	-
ΣP1-N	+	+	+	
ΣP2-N	+			
KT1-N	-	+	-	-
KT3-N	+	-	+	-
KT16-X	+	+	-	-
KT1-X	+	-	-	-
KT2-X	+	-	-	-
KT3-X	+	-	-	-
KT4-X	+	-	-	-
KT5-X		+	+	
KT6-X	+	-	-	-
KT7-X	+	-	-	-
KT21-X	-	+	-	-
KT23-X	+	-	-	-
KT27-X	-	+	-	+
KT28-X	+	-	-	-
KT17-X	+	-	+	
KT29-X	+	+	-	-
KT32-X		-	-	-
OP1-X	+	+	+	-
OP2-X	+	-	+	-
OP3-X	+	-	+	-
ΚΛ-X		-		-
ΚΛ-X	+	-	+	-
ΚΛ-X	+	-	-	-
ΚΛ-X	+	-	+	-
ΚΛ-X		+	-	-
ΚΛ-X		+	-	-
Π 1-X	+	+	+	
Π2 -X		+		
Π3-X			+	
Π4-X		+		

П5-X			+	
П6-X	+	+		
П7-X		+		
П8-X		+		
П9-X		+		
П10-X		+		
П13-X	+	+	+	
П14 α -X	+		+	
П14 α -X	+		+	
П15-X	+	+		
П15-X		+		
П16-X	+		+	
П17-X		+		
П19-X	+		+	
П20-X		+		
П21-X	+		+	
П22 α -X	+		+	
П22 β -X	+		+	
П22 γ -X	+	+		
П23-X	+		+	
П24-X	+		+	
П25-X	+		+	
П26-X	+		+	
П27 α -X	+		+	
П27 β -X	+		+	
П29 α -X	+		+	
П29 β -X	+		+	
ПZ30-X	+			
П31-X	+		+	
П32-X	+			
П37 α -X	+		+	
П37 β -X	+	+		
П33-X	+		+	+
П38-X	+		+	+
П43-X	-	+	-	-
П46-X	-	-	-	+
П47-X	+	-	-	-
П49-X	+	-	-	-
П51-X	+	-	+	-
П57-X	+	-	+	-
П59-X	-	+	-	-
П60-X	-	+	-	-
П61-X	+	-	-	-
П63-X	+	-	+	-
П73-X	+	-	-	-
П76-X	-	-	-	+
П77-X	+	-	+	-
П79-X	+	-	-	-

Π81-X	-	+	-	-
Π87-X	+		-	-
Π89-X	+	-	+	-
Π90-X	+	-	-	-
Π91-X	+	-	+	-
Π93-X		+	-	-
Π95-X	+	-	+	-
Π96-X	+	-	-	-
Π99-X		+	+	-
Π104-X		+	-	-
Π109-X	+	-	-	-
Π110-X	+	-	+	-
Π113-X	+	-	+	-
ΣΚ1-X	-	-	-	+
ΣΚ2-X	-	+	-	+
ΑΧ1-X	+	-	+	-
ΑΧ2-X	+	-	+	-
ΑΧ3-X	+	+	+	-
ΑΧ4-X	+	-	+	-
ΑΧ5-X	+	-	+	-

Πίνακας 27. Ανάπτυξη λύσεων π.υ, ε.ο, ενδοκράνιου σε διαφορετικές αναλύσεις

ΔΕΙΓΜΑ	ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΑ	ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ	ΣΕΜ	ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ
ΘΠ 3-N	+	-	-	
ΘΠ 8-N	+	-	-	-
ΘΠ9-N	+	-	-	
ΘΠ11-N	+	-	-	-
ΘΠ14-N	+	-	-	
ΘΠ17-N	+		-	
ΘΠ18-N	+	-	-	
ΘΠ21-N	+	-	-	-
ΘΠ24-N	+	-	-	
ΘΠ27-N	+			
ΘΠ28-N	+	-	-	
ΘΠ31-N	+		-	
Κ02-N	+		-	
Κ03-N	+	-	-	-
Κ08-N	+	-	-	
ΑΚ1-N	+	-	-	
ΑΚ2-N	+	-	-	
ΑΚ5-N	+	-	-	+
ΑΚ6-N	+	-	-	-
ΑΚ8-N	+	-	-	-

AK10-N	+	–	–	–
BK1-N	+	–	–	–
BK2-N	+	–	–	+
BK3-N	+	–	–	
ΘP2-N	+	–	–	
ΘP3-N	+	–	–	
ΘP4-N	+	–	+	+
ΘP6-N	+	–	+	+
ΘP7-N	+	–	–	
ΘP8-N	+	–	–	
ΘP10-N	+	–		
ΘP12-N	+	–	–	
ΘP14-N	+	–	–	
ΘP15-N	+	–	+	
ΘP16-N	+	–	+	
ΘP19-N	+	–	–	
ΘP20-N	+		–	
ΘP21-N	+		+	
ΘP24-N	+		–	
ΘP25-N	+		–	
ΘP26-N	+	–	+	
ΘP27-N	+	–		
ΘP28-N	+		–	
ΘP29-N	+		–	
ΘP30-N	+	–	+	
ΘP31-N	+	–	–	–
ΣP1-N	+	–		
ΣP2-N	+	–		
KT1-N	+	–	–	
KT3-N	+	–		–
KT16-X	+	–		
KT1-X	+	–		
KT2-X	+	–		
KT3-X	+	–		
KT4-X	+	–		
KT5-X	+	–		
KT6-X	+	–		–
KT7-X	+			
KT21-X	+		–	
KT23-X	+			
KT27-X	+			
KT28-X	+	–		

KT17-X	+	—		—
KT29-X	+	—		
KT-X	+	—		
KA-X	+	—		
KA-X	+	—		
KA-X	+	—		
KA-X	+	—		
KA-X	+			
KA-X	+			
П 1-X	+		+	+
П2-X	+		+	+
П3-X	+	—	+	+
П4-X	+	—	+	+
П5-X	+		+	+
П6-X	+		+	+
П7-X	+		+	+
П8-X	+		+	+
П9-X	+		+	+
П10-X	+	+	+	+
П13-X	+		+	+
П14-X	+		+	+
П15-X	+	—	+	+
П15-X	+		+	+
П16-X	+	—	+	+
П17-X	+		+	+
П19-X	+		+	+
П20-X	+	—	+	+
П21-X	+		+	+
П22 α -X	+	—	+	+
П22 β -X	+	—	+	+
П22 γ -X	+	—	+	+
П23-X	+		+	+
П24-X	+	—	+	+
П25-X	+	—	+	+
П26-X	+	—	+	+
П27-X	+		+	+
П29-X	+		+	+
П30-X	+	—	+	+
П31-X	+		+	+
П32-X	+	—	+	+
П37 α -X	+		+	+
П37 β -X	+	+	+	+

Π33-X	+	+	+	+
Π38-X	+		+	+
Π43-X	+			
Π46-X	+			
Π47-X	+			
Π49-X	+			—
Π51-X	+	—		
Π57-X	+			
Π59-X	+			
Π60-X	+			
Π61-X	+			
Π63-X	+	—		—
Π73-X	+			
Π76-X	+			
Π77-X	+	—		
Π79-X	+	—		
Π81-X	+			—
Π87-X	+			
Π89-X	+			
Π90-X	+			—
Π91-X	+			
Π93-X	+	—		
Π95-X	+			
Π96-X	+			
Π99-X	+	—		—
Π104-X	+	—		
Π109-X	+			
Π110-X	+			
Π113-X	+			
ΟΡ1-X	+	—	+	+
ΟΡ2-X	+	—	+	+
ΟΡ3-X	+	—	—	
ΣΚ1-X	+	—	—	+
ΣΚ1-X	+	—		+
ΑΧ1-X	+	—	+	+
ΑΧ2-X	+	—	+	+
ΑΧ3-X	+	—	+	+
ΑΧ4-X	+	—	+	+
ΑΧ5-X	+		+	+

Πίνακας 28. Ιστοπαθολογικά δεδομένα από ανάλυση λεπτών τομών

ΔΕΙΓΜΑ	ΕΞΩ ΤΡΑΠΕΖΑ	ΔΙΠΛΟΗ	ΕΣΩ ΤΡΑΠΕΖΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ	ΔΙΑΓΝΩΣΗ
Π 1 οφρυικό	λύσεις intra vitam και post mortem	πρόβλημα η έκθεση δοκίδων, όχι τυπική αναιμία	άνευ ευρήματος	λύσεις διαγένεσης και παθολογίας	Πιθανή αναιμία και φλεγμονή
Π2 κρανίο	λύσεις διαγένεσης	άνευ ευρημάτων	ήπιες εμπιέσεις, αιμοφόρα αγγεία	ασαφείς λύσεις με περιοχές διαγένεσης αλλά και υγιούς ιστού	Λύσεις άγνωστης αιτιολογίας
Π3 κρανίο	πορότητα, αυλός αιμοφόρων αγγείων, καμπύλωση ινών, περιοχές αναρρόφησης, ανάπλασης, διαγένεση	άνευ ευρημάτων	άνευ ευρημάτων	post mortem διαδικασίες έχουν καταστρέψει intra vitam λύσεις	Φλεγμονώδης λύση επούλωση, δύσκολη διάγνωση
Π4 κρανίο	λεπτές δοκίδες ανοργάνωτο σχήμα	λέπτυνση δοκίδων ανοργάνωτη δομή	φυσιολογική επαφή με διπλή	δομές ενδεικτικές όχι τυπικές αναιμίας	Πιθανά εξελισσόμενη αναιμία
Π5 κρανίο	λέπτυνση, παράλληλη διάταξη δοκίδων	αύξηση μεσαίου τμήματος	άνευ ευρημάτων	ενδείξεις αναιμίας όχι τυπικές	Έναρξη αναιμίας
Π6 οφρυικό	αιμοφόρα αγγεία αποτυπώσεις, λύσεις intra vitam και post mortem, κυματισμός ινών	άνευ ευρημάτων	άνευ ευρημάτων	δύσκολη η εκτίμηση σχέσης αιμοφόρων αγγείων και περιοχών λύσεων	Intra vitam λύσεις Δύσκολη διάγνωση
Π7 κρανίο	λύσεις διαγένεσης	άνευ ευρημάτων	περιοχές pressure atrophy και δομών σε σχήμα γλωσσών	μηνιγγική αντίδραση	Υπόλειμμα φλεγμονής, φυματιώδης μηνιγγίτις
Π8 κρανίο	λύσεις διαγένεσης	πυκνή δομή με πάχυνση και περιοχές σκλήρυνσης	περιοχή με πορότητα, εμπιέστες αποτυπώσεις αγγείων, κυματοειδής σχηματισμός κολλαγόνου	αλλοίωση στην επαφή διπλής και έσω τράπεζας	Φυματιώδης μηνιγγίτις
Π9 κρανίο	αυλός αιμοφόρου αγγείου προσβαλλόμενος από διαγένεση	άνευ ευρήματος	στοιχεία εναπόθεσης οστού άνευ φλεγμονώδους αντίδρασης	πολύ λεπτή τομή, ελλείπουν στοιχεία	Δύσκολη διάγνωση
Π10 κρανίο	στρώμα με νέο οστό, επούλωση	λεπτές παράλληλες δοκίδες, υπερτροφία	άνευ ευρήματος	τυπικά ευρήματα αναιμίας	αναιμία σε διαδικασία επούλωσης
Π13 οφρυικό	λύσεις intra vitam	λέπτυνση δοκίδων δυστροφική διπλή, αλλοίωση	άνευ ευρήματος	διαγένεση	Υπόλειμμα φλεγμονής
Π14 κρανίο	διαγένεση	άνευ ευρήματος	περιοχή αιμορραγίας	Intra vitam λύσεις, νέο οστό	Δύσκολη διάγνωση

Π15 κρανίο	αλλοίωση δοκίδων, διαγένεση	αλλαγή στη δομή των δοκίδων	άνευ ευρήματος		Δύσκολη διάγνωση
Π15 οφρυνικό	Πλακώδεις δομές, intra vitam ασυνέχειες	άνευ ευρήματος	άνευ ευρήματος		Πιθανά σκορβούτο
Π16 κρανίο	ήπιες εμπίστες αποτυπώσεις αγγείων	άνευ ευρήματος	άνευ ευρήματος		Δύσκολη διάγνωση
Π17 μετωπικό υπερόφ-ρυο	περιοχές αγγείων, αγγείωση	άνευ ευρήματος	άνευ ευρήματος		Δύσκολη διάγνωση
Π19 κρανίο	άνευ ευρήματος	άνευ ευρήματος	intra vitam δομή, γλωσσόμορφη δομή με το αρχικό τμήμα κατεστραμένο	Φυσιολογικό fovea granularis Παθολογικά στοιχεία	Μηνιγγική αντίδραση
Π20 κρανίο	αιμοφόρα αγγεία και κανάλια	άνευ ευρήματος	άνευ ευρήματος	διαγένεση αλληλο- επικαλυπτόμενη με αιμοφόρα αγγεία	Πιθανά εξέλιξη φλεγμονώδους αντίδρασης
Π21 κρανίο	αιμοφόρο αγγείο, κανάλι αιμοφόρου αγγείου, λύσεις διαγένεσης	άνευ ευρήματος	αιμοφόρα αγγεία, κυματοειδής σηματισμός πεταλοειδών δομών	διαγένεση έχει καταστρέψει παθολογικές λύσεις, κρυσταλλο- ποίηση	Πιθανά υπεραγγείωση λόγω φλεγμονής
Π22 οφρυνικό	πλάκες νέου οστού, κανάλι αιμοφόρου αγγείου	υπόλειμμα νέου οστού	άνευ ευρήματος		Αιμορραγικό επεισόδιο
Π22 κρανίο	λύσεις διαγένεσης	αδιάγνωστη δομή διπλής	δομή πλάκας νέου οστού	μορφολογία νέων οστικών πλακών, υποψιάζει μηνιγγίτιδα	Δύσκολη διάγνωση, πιθανά σκορβούτο αλλά και φλεγμονώ- δης αντίδραση, μηνιγγίτιδα
Π22 ινιακό	λύσεις διαγένεσης	άνευ ευρήματος	intra vitam οπή, περιστροφή πεταλοειδών δομών	intra vitam ευρήματα παθολογίας	Δύσκολη διάγνωση
Π23 κρανίο	λύσεις διαγένεσης	μη φυσιολογική δομή, περιοχή πύκνωσης περιοχή πάχυνσης	αιμοφόρα αγγεία, κανάλι αιμοφόρου αγγείου και εμπιέσεις αγγείων	intra vitam αλλοιώσεις	Δύσκολη διάγνωση, κύστη, αιμάτωμα, τραύμα
Π24 κρανίο	λύσεις διαγένεσης	άνευ ευρήματος	αιμοφόρα αγγεία, αλλαγή κατεύθυνσης ελασματοειδών πεταλίων	intra vitam στοιχεία αλλοιώσεις, περιοχές ορυκτοποίησης	Υπολείμματα φλεγμονώδους αντίδρασης
Π25 κρανίο	λύσεις διαγένεσης	άνευ ευρήματος	αγγείωση, intra vitam καμπύλη δομή		Δύσκολη διάγνωση
Π26 κρανίο	λύσεις διαγένεσης	ανοργάνωτη δομή με περιοχές πάχυνσης και πυκνότητας, στοιχεία επουλωτικής διαδικασίας πληγής	intra vitam αγγεία, διαγενετικές λύσεις	Διαγένεση, διάβρωση παθολογίας	Δύσκολη διάγνωση

Π27 κρανίο	λύσεις διαγένεσης	ομοειδείς νησίδες πυκνού οστού, ευθυγράμμιση διαστημάτων διπλός	πάχυνση, αποτυπώσεις αγγείων, intra vitam οπή, κυματοειδή πετάλια	πρόβλημα η δομή διπλός	Ένδειξη επουλωτικής διαδικασίας στη διπλόη, δύσκολη διάγνωση
Π29 κρανίο	post mortem αλλοιώσεις καλή διατήρηση	άνευ ευρήματος	περιοχή αιμοφόρου αγγείου, πάχυνση, ανάπλασης, κυματοειδή πετάλια, δομές γλωσσών	αγγείο διατρέχει έσω τράπεζα και διπλόη δομές γλωσσών, μάλλον δείχνουν αιμορραγικό επεισόδιο αλλά πιθανά και φλεγμονή	Μηνιγγική αντίδραση πιθανή παχυμηνιγγίτις αιμορραγικό επεισόδιο
Π30 ζυγωματικό	post mortem λύσεις με περιοχές αναρρόφησης οστού λόγω διαγένεσης	άνευ ευρήματος			Δεν αναγνωρί- ζονται παθολογι- κές αλλοιώσεις λόγω διαγένεσης
Π31 κρανίο	διαγενετικές λύσεις	αλλοιωμένη δομή	εμπιέσεις αγγείων, αγγείωση	περιοχή επαφής διπλός και έσω τράπεζας με διαγενετική διάβρωση	Πιθανά δομή επειτα από φλεγμονώδη διαδικασία επικάλυψη από διαγένεση
Π32 κρανίο	διαγενετικές λύσεις	άνευ ευρήματος	αποτυπώσεις αγγείων, αγγείωση		Δύσκολη διάγνωση
Π37 οφρυικό	διπλά πετάλια, intra vitam ασυνέχεια μεταξύ οφρυικού πετάλου και διπλός	δομή πάχυνσης	άνευ ευρήματος	διπλά πετάλια, προβληματική περιοχή	Υπόλειμμα φλεγμονής αλλά και σκορβούτου
Π37 κρανίο	διαγενετικές λύσεις	διαγενετικές λύσεις	διαγενετικές λύσεις		Ψευδοπαθο- λογία
Π33 κνήμη	αιμοφόρα αγγεία, ασυνέχεια στην έξω και στο σπογγώδες τμήμα	intra vitam οπές και ασυνέχειες	περιοχές αναρρόφησης, γλωσσόμορφοι σχηματισμοί, επίπεδα νέου οστού		Πιθανά σοβαρού βαθμού φλεγμονή, αιμορραγία η όγκος
Π38 κνήμη	κανάλια αγγείωσης, διαγένεση, οπές αναρρόφησης, εμπιέσεις	άνευ ευρημάτων, διαγένεση	άνευ ευρημάτων, διαγένεση		Ήπια περιοστική αντίδραση, διαδικασία φυσιολογικής ανάπτυξης ή συστημική νόσος αγνώστου αιτιολογίας
AX1 κρανίο	πορότητα διαγενετικής αιτίας	άνευ ευρημάτων, διαγένεση	αποτύπωση αγγείου, κυματοειδή πετάλια, πάχυνση	intra vitam σκληρωτική διαδικασία	Μηνιγγική φλεγμονή και αιμορραγικό επεισόδιο
AX2 κρανίο	πορότητα διαγενετικής αιτίας	άνευ ευρημάτων, διαγένεση	αποτύπωση αγγείων, ζώνη ανάπλασης σε δύο επίπεδα	επιτυχής οργάνωση επούλωσης	Πιθανά κατάλοιπα φλεγμονής, μηνιγγική αντίδραση
AX3 οφρυικό	intra vitam εμπιέσεις αιμοφόρων αγγείων, νεοαγγείωση, διάτρηση ήπια δομή	άνευ ευρημάτων, διαγένεση	άνευ ευρημάτων, διαγένεση	επούλωση, διαγένεση	Λύσεις φλεγμονής αλλά και στοιχεία σκορβούτου

AX4 κρανίο	εμπιέσεις, αγγείωση, κυματοειδή πετάλια διαγένεση	άνευ ευρημάτων, διαγένεση	υπεραγγείωση, κυματοειδή ελάσματα	αγγείωση και στις δύο τράπεζες	Μητιγική αντίδραση πιθανά φλεγμονής
OPΦ1 οφρυνικό	intra vitam εμπιέσεις αγγείων, ασυνέχειες ελασμάτων διπλές ελασματοειδείς δομές	άνευ ευρημάτων διαγένεση	άνευ ευρημάτων διαγένεση	intra vitam διατρήσεις, οργανωμένα επίπεδα επουλωτικής διαδικασίας	Υπόλειμμα επεισοδίου φλεγμονής στοιχεία σκορβούτου
OPΦ2	intra vitam βοθρία Howship, εναπόθεση πρωτογενούς οστού	άνευ ευρημάτων διαγένεση	άνευ ευρημάτων διαγένεση	intra vitam στρώμα ανάπλασης με πλάκα νέου ενσωματωμένου οστού, έναρξη αιμορραγίας	Σαφείς ενδείξεις επουλωμένου σκορβούτου
ΣΚ1 περόνη	περιοχές πυκνού οστού	διαγένεση	διαγένεση	ανάπλαση οστού, επουλωτική διαδικασία	Ενδείξεις φλεγμονής
ΣΚ2 ωλένη	πιθανή εναπόθεση οστού με διαγένεση, σημεία αντίδρασης	πλήρης με σπογγώδες οστό	διαγένεση	δύσκολη διάγνωση	Στοιχεία φλεγμονής, σκορβούτο με αναμία
AK κρανίο	διάτρηση, αιμοφόρο αγγείο	διαγένεση	υπόλειμμα εναπόθεσης νέου οστού	δύσκολη διάγνωση	Πιθανά σκορβούτο
BK κρανίο	διαγένεση	διαγένεση	ήπιες εμπιέσεις αγγείων	απουσία ζωνών κολλαγόνου, διαγένεση	Πιθανά κατεστραμένα στοιχεία από διαγένεση

Λεπτές τομές, 70μ

