

Hyperostosis porotica – ritka és elfeledett csontelváltozás

Józsa László dr., Pap Ildikó dr. és Farkas L. Gyula dr.

Országos Traumatológiai Intézet, Pathológiai Osztály, Magyar Természettudományi Múzeum, Embertani Tára, Szegedi Tudományegyetem, Embertani Intézete

Összefoglalás: A poroticus hyperostosis „elfelejtett” csontelváltozás Európában. A fejlődő országok lakóin, valamint ásatag anyagban gyakori. A csontelváltozás minden olyan állapotban kialakulhat, amikor a vörösvértest termelés fokozott (haemolyticus anaemiák, hiány-anaemiák, malária, cyanoticus szívfejlődési-rendellenességek). Leggyakrabban a szemüreg(ek) falán, a koponyacsontokon, ritkábban a szervezet egyéb lapos csontjain jelentkezik. Radiológiailag a „kefekoponya” jellegzetes képét adja, a szemüregi elváltozások CT vizsgálattal mutathatók ki. Patológiailag három stádium (poroticus, spongiosus, trabecularis) állapítható meg. A szerzők mikroszkópos, hisztomorfometriás és elektronmikroszkópos vizsgálataikkal tisztázták a poroticus hyperostosis pathomorphologiai képét. A spongiosus és trabecularis formában mind a velőűr, mind a vérképző csontvelőt hordozó diploe-csontgerendáinak felülete megnövekszik.

POROTIC HYPERSTOSIS — A RARE AND FORGOTTEN BONE LESION.

Porotic hyperostosis is rare and forgotten skeletal lesion in Europe, whereas it is common in developing countries and in archeological bone material. This abnormality – the synonyms of which include cribra orbitalia, cribra cranii, osteoporosis symmetrica, hyperostosis spongiosa, usura orbitalia, spongiosa orbitae, and in radiology: 'brush-like cranium', 'hair-on end', periostitis villosa – is characterized by 'coral-like' or 'sieve-like' porosity involving the outer surface of the skull bones and/or flat bones. The skeletal lesion results from malnutrition, primarily (iron deficiency in particular), but a number of hemolytic disorders (malaria, thalassemia maior, elliptocytosis, sickle cell anemia etc.) can also produce these bone alterations. The authors analyzed the frequency and the morphologic (macroscopic, microscopic, histomorphometric, scanning electron microscopic), as well as radiological properties of the lesion on recent autopsy material (11,352 cases) and archaeological specimens (4365 skeletons). The skeletal lesion was very rare in recent autopsy material (2 cases among 11,352 autopsies). In adults, the frequency of the alteration varied (2848 cases) from 0.0% to 25%, whereas in children (1517 skeletons), it was between 0.0% and 83% in archeological material, depending on the origin of the remains. In some cases, the typical lesion could be detected also in intrauterine fetuses. All three types of porotic hyperostosis (porotic, cribrotic, and trabecular) were examined. The structure of cancellous bone was altered, resulting in extended and dilated medullary spaces. Single bone trabeculae were similarly different from normal, owing to the alteration of internal collagen structure and lamellae.

A poroticus hyperostosis (szinonimák: cribra orbitalia, cribra cranii, osteoporosis symmetrica, hyperostosis spongiosa, usura orbitalia, spongiosa orbitae, a radiológiai irodalomban gyakorta kefe-koponya, brush-like cranium, hair-on end, periostitis villosa néven szerepel). a 19. század végén, ásatag koponyákon írták le, etiológiája hosszú időn át vitatott volt. Élő személyeken először Cooley és mtasi (1925) ismerték fel, majd bizonyították (1927), hogy a splenomegáliával járó haemolyticus anaemiában szenvedő gyermekek 85-95%-án kialakulnak a jellegzetes radiológiai tünetek. Pár évtized

elteltével tisztázódott, hogy nemcsak veleszületett haemolyticus anaemiákban (Cooley-anaemia, ovalocytosis, drepanocytosis, stb.), hanem egyéb eredetű (vas-hiányos, kecsketej-anaemia, B12 és folsav-hiányos) vészegénységekben is kialakulhat a csontokon a poroticus hyperostosis (Mosley 1963).

A hyperostosis porotica a 21. századi Európában elvétve fordul elő, a legtöbb orvos nem is ismeri a csontelváltozást. A szemüreg(ek) csontos falán keletkezett lézió kimutatása röntgenvizsgálattal gyakorta nem sikerül, azonban újabban computer tomográfiával lehetséges.

Ezekből a 3-D felvételekből derült ki, hogy napjainkban elvéve találkozhatunk a poroticus hyperostosis (szemüregre lokalizált) enyhébb alakjaival (Exner és mtsai 2004). Mai tudásunk szerint valamennyi olyan állapothoz és megbetegedéshez társulhat, amelyekben fokozott a vörösvértest termelődés (Józsa és Pap 1990).

Írásunk célja ismertetni a ma már feledésbe merült jelenség megismerésének történetét, morfológiáját, egykori és mai gyakoriságát.

A CSONTELVÁLTOZÁS FELISMERÉSÉNEK TÖRTÉNETE

Elsőként ásatag gyermekkoponyák szemüregének csontozatán látta meg Welcker (1888) és nevezte el *cribra orbitalianak*. Hrdlička (1914) dél-amerikai őszindian koponyákon figyelte meg, és mérgezés következményének tartotta. Moller-Chrinstensen és Sandison (1963) vikingek maradványain, Marcsik (1974, 1975) hazai régészeti anyagon észlelte. Cooley és mtsai (1925) thalassaemia maiorban szenvedőkön, Hooton (1930) rosszul táplált észak-amerikai indiángyermekeken klinikai, radiológiai eljárásokkal, és bonctermi anyagban mutatták ki. A 20. század első felében világszerte kóris-mézték, nagyrészt archeológiai leleteken, kisebb hányadában, élőkben is. Nathan és Haas (1966) szabadon, élő majmokon és emberszabásúakon írták le a poroticus hyperostosisot.

VIZSGÁLATI ANYAG

Recens bonctermi anyag: Az Országos Traumatológiai Intézet Patológiai Osztályán 32 év alatt, 1968 január 1 és 1998 december 31 között végzett 11 352 boncolás.

Ásatag anyag: Az ország különböző területeiről származó, (Vörs-Papkert 9-11. század, Nagykőrös 11-13. század, Esztergom-Vasútállomás 11-13. század, Szabolcs 10-12 század, Bátmonostor-Pusztafalu 13-15. század) 4365 vázlelet, amelyek közül 1517 (34,8%) gyermek skeleton volt (1. táblázat).

MÓDSZEREK

Makroszkópos megfigyelés: Valamennyi értékelhető csontot két személy vizsgált, meghatározta az elváltozás lokalizációját, terjedelmét.

Mikroszkópos módszerek: A csontokat (előkezelés nélkül) sztereomikroszkóppal tekintettük át. Megállapítottuk a lézió fejlődési formáit (poroticus, spongiosus, trabecularis). A különböző stádiumú elváltozást mutató koponyacsontok közül 20 esetben 2x1 cm területű, a csont teljes vastagságát tartalmazó blokkokat vágunk ki, amelyeket EDTA oldatban mésztelenítettünk, a paraffinos beágyazásuk után készített metszeteket pikro-sziriusz és Masson-trikróm festéssel, látható és polarizált fényű mikroszkóppal vizsgáltuk. További 10 mintát dekalcinálás nélkül DURCUPAN ACM műgyantába ágyasztunk, a

1. táblázat.

A poroticus hyperostosis gyakorisága 9-15. századi ásatag anyagban

Temető /esetszám	A poroticus hyperostosis gyakorisága		A poroticus hyperostosis gyakorisága	
	Felnőtt	%	Gyermek	%
Bátmonostor (3669)	2272	2,6	1397	16,0
Esztergom (79)	57	0,0	22	4,4
Nagykőrös (46)	28	0,0	18	0,0
Szabolcs (277)	232	0,8	45	2,4
Visegrád (208)	165	0,5	43	0,0
Vörs-Papkert (172)	94	25,0	78	83,0
Összesen:	2848		1517	

metszetkészítés Reichert K neházmikrotómmal történt, a preparátumokat toluidinkék oldattal festettük. Ez utóbbi készítmények szolgálták a csontsűrűség és csontvolumen számítógépes hisztomorfometriai meghatározására (Józsa és Pap 1991).

Elektronmikroszkópos eljárások: A makroszkóposan ép és elváltozást mutató részek határáról, valamint a csonteltérés közepéről 5x5 mm területű mintákat glutáraldehid oldatban rögzítettünk. A felszálló alkoholos víztelenítést követően kritikuspont-száritóban (Balzers Liechtenstein) exsiccaltuk, majd arannyal vontuk be a preparátumok felületét. Megfigyelésük és fényképezésük TESLA 300 BS típusú scanning-elektronmikroszkóppal történt, az egykori Országos Traumatológiai Intézet Pathológiai Osztályának elektronmikroszkópos laboratóriumában.

Radiológiai vizsgálatok: Harminc, a koponyatetőn és homloktájékon lévő elváltozástól kétirányú röntgen felvételt készítettünk Medisor GT-2 típusú készülékkel. A röntgen. filmeket sztereomikroszkóppal, 2-5 x nagyítással tekintettük át.

MEGFIGYELÉSEK

Makroszkópos észlelések

1. *Recens bonctermi anyagban* összesen két alkalommal találtunk kis terjedelmű csontelváltozást a homlokcsonton, mindkét esetben chondrosarcoma miatt elhunyt

2. táblázat

A poroticus hyperostosis gyakorisági megoszlása életkor és nem szerint a bátmonostori 13-15. századi sírkert anyagában

Életkor év	Férfi esetszám	Por. hyp. esetszám	Nő esetszám	Por. hyp. esetszám	Ismeretlen nemű esetszám	Por. hyp. esetszám (%)
Magzat					39	2 (5,0%)
0-1					137	5 (3,6%)
2-3					142	20 (14,1%)
4-6					299	49 (16,4%)
7-9					280	46 (15,4%)
10-12					247	46 (18,6%)
13-15					202	24 (11,9%)
16-17					61	5 (8,2%)
Gyermekkorúak összesen					1397	192 13,1%
18-21	38	7	66	13	49	–
22-40	311	11	198	9	8	–
41-60	594	3	262	5	26	–
61-+	233	2	137	2	5	–
Ismeretlen korú	166	3	66	1	123	2
Felnőttek összesen	1342	26 2,93%	719	30 4,17%	211	0,94%

gyermek koponyáján. A klinikai adatok szerint mindkét gyermekben a vvt. szám a transzfúziók és gyógyszeres kezelés (vas-készítmények, B12 vitamin stb.) ellenére tartósan 2 millió/mm³ alatt maradt. Felnőtteken sohasem találoztunk poroticus hyperostosisal.

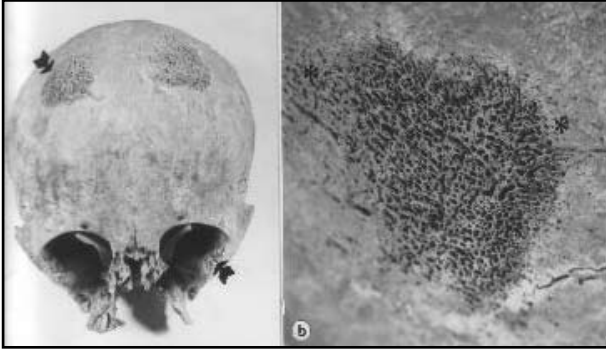
2. *Ásatag anyag*on nagy eltéréseket tapasztaltunk a különböző temetők anyagában. Leggyakoribb előfordulását a Vörs-Papkerti leleteken (gyermekekben 80%, felnőtteken 24%) legalacsonyabb arányt az alföldi sírkertekből feltárt csontozaton (gyermekeken 2,2%, felnőtteken 1,1%) észleltük. Néhány alkalommal a méhmagzatban is láttuk, anélkül, hogy az anya csontjain jelen lett volna. Nőkön kb. kétszer gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Legtöbbször a kisdedeken, 1-3 éves kor között jelentkezik, a kor előre haladtával gyakorisága csökken, 20-40 éveseken ritka, idősebbeken ismét nagyobb számban figyelhető meg (1. és 2. táblázat).

3. *Általános megállapítások*: A poroticus hyperostosis leggyakrabban a szemüreg(ek) csontos falán (80%-ban), de egyéb koponyacsontokon is előfordul (1. kép). Súlyos esetekben mind az orbitákban, mind több koponyacsont felületén megjelenhet. Az agykoponyán gyakoribb, mint az arckoponyán. Gyakorisági sorrendben: a homlokcsonton, falcsontokon, a halántékcsontról squamáján, nyakszirtcsonton, maxillán, járomcsonton találtuk meg. A váz többi lapos csontján (sternum, lapockák, csípőlapátok) nagyságrendileg kevesebb alkalommal jelentkezik, a

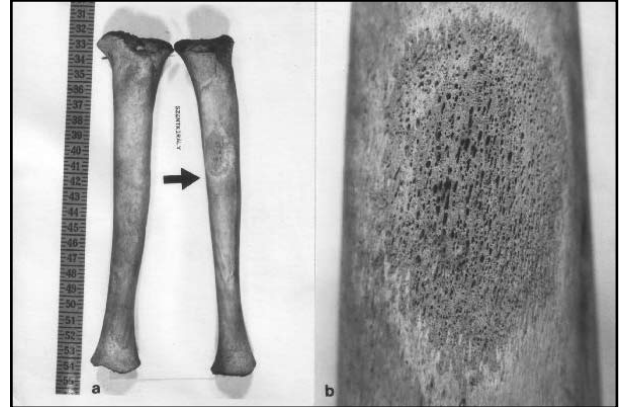
csöves csontokon, pedig extrém ritkán (2. kép). A koponya-elváltozás mindig a külső felszínen keletkezik, a csonthatárokat „tisztelőben tartja”, a varratok 3-5 mm-es környezetében sohasem láttuk. Egy-egy góc területe általában nem nagyobb 8 cm²-nél, azonban gyakorta több helyen képződik.

Mikroszkópos kép

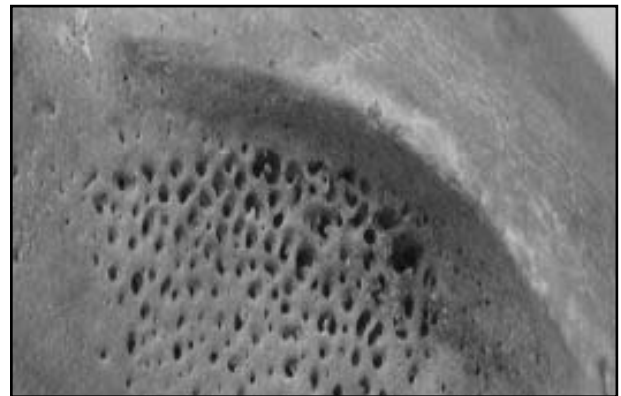
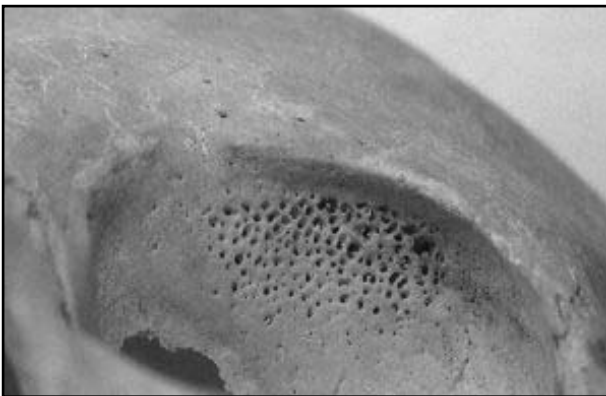
Kezdődő elváltozáskor (poroticus stádium) a corticalis kisebb-nagyobb területeken felszívódik, csontfelszín lyukacsossá válik (3. kép). Ilyenkor a diploe struktúrája nem mutat szerkezeti eltérést, de a gerendázat kissé felritkul. A lamina externan keletkező nyílások kerekdedek, vagy ovális alakúak, változó átmérőjűek (3a, 3b kép). Diaméterük néhány mikrométertől, pár milliméterig terjedhet. Később a lamina externa teljesen „eltűnik”, a csont felületén dús spongiosus szövet képződik (spongiosus, vagy cribroticus stádium), amely esetenként ki is emelkedhet a környezetéből (4. kép). Ilyenkor a diploe architektúrája átépül, a gerendázat dúsabbá válik, a gerendákon szekunder üregecskék képződnek. A csontgerendák felülete jelentősen megnő (4a, 4b, 4c. kép) és a csontvelő-tér is növekszik. (3. táblázat). A legsúlyosabb eltérés, amikor csont-spiculumok képződnek (trabecularis stádium), amelyek akár milliméterekkel meghaladják a környező felszínt (ez adja a rtg. képen a jellegzetes



1. kép. A poroticus hyperostosis lokalizációja 1–2 éves gyermek koponyáján.
B. kép. egyik góc közeli felvétele.



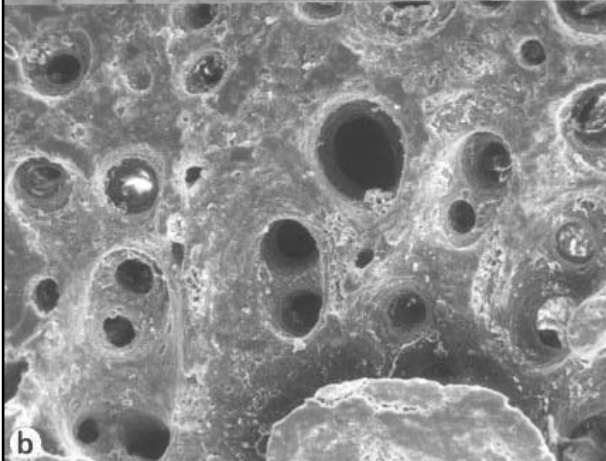
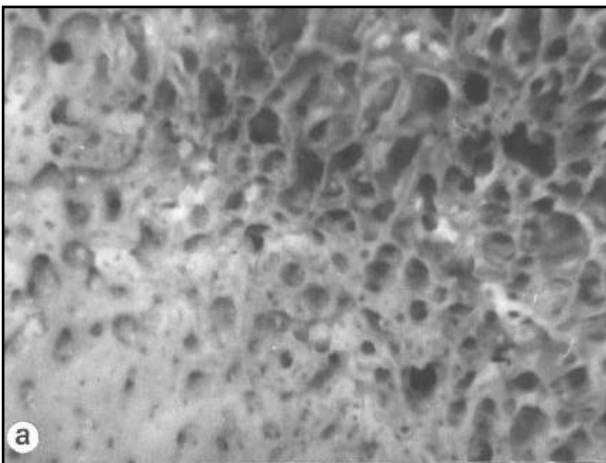
2. kép. A poroticus hyperostosis (ritka) megjelenése 7–9 éves gyermek tibiáján.



3. kép. A szemüreg tetején poroticus stádiumú elváltozás.

3a kép. A csontfelszín sztereomikroszkópos képe (20x nagyítás).

3b kép. A poroticus stádium pásztizó elektronmikroszkópos képe. (100x nagyítás)



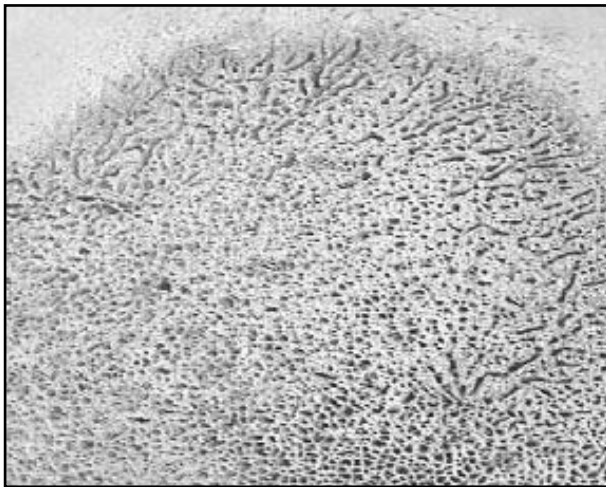
„kefekoponya” eltérést), a trabeculákat helyenként spongiosus szövet váltja fel (5. a, b kép). A trabecularis elváltozásban, az egységnyi csontúrtartalomban a felület négyzesez-öttszörös növekedése mutatható ki. Nem ritkán az elváltozásban mindhárom stádium előfordul, kívülről (az ép terület felől) a centrum felé haladva, egyre súlyosabb a kép. A széleken poroticus, ezen „belül” a spongiosus, a központban a trabecularis eltérés figyelhető meg. A különböző stádiumok az elváltozás (fokozott vvt. produkció) időtartamát, és nem a vérszegénység, súlyosságát jelzik. Az anaemia fokára nem a kialakult stádiumokból, hanem a (makroszkóposan is észlelhető) csontelváltozás kiterjedéséből lehet (durva megközelítéssel) következtetni.

A gerendázat (a cribroticus és trabecularis formában) felszaporodik, a csontvelőt hordozó felület megnő, és a trabeculakon keletkezett másodlagos üregekkel a velőűr térfogata is bővül (3. táblázat). A diploe csontgerendáinak felülete a cribroticus formában két és fél-háromszorosára, trabecularis stádiumban négyzesez-öttszörösre, a velőűr

3. táblázat

**Hisztomorfometriai eltérések
a poroticus hyperostosis formáiban**

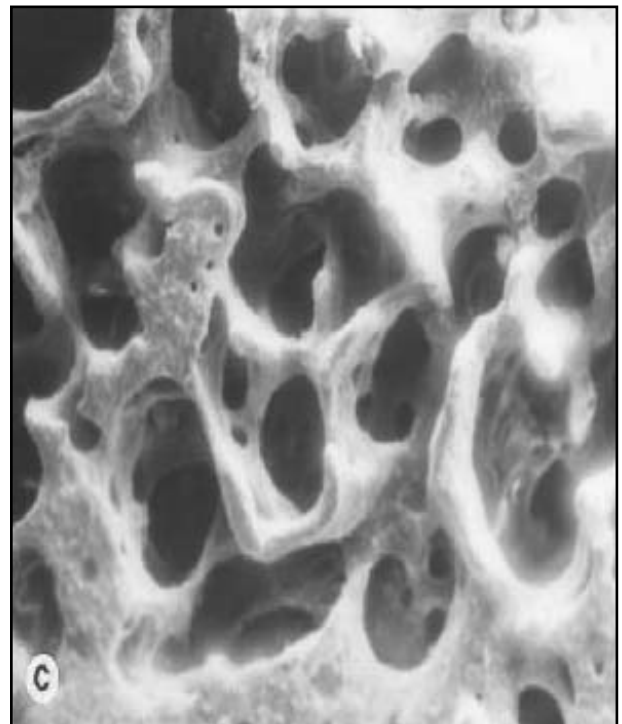
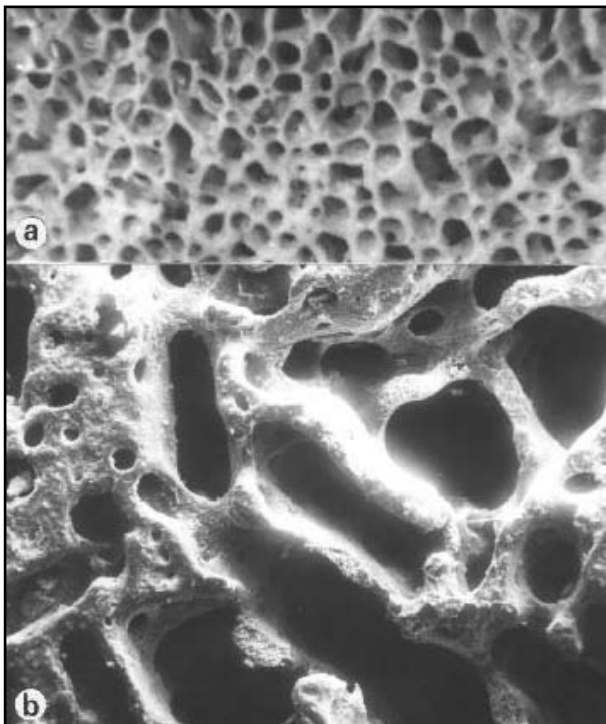
	Csontgerendák felülete mm ² / mm ³ csonttérfogat	A velőűr térfogata mm ² / mm ³ csonttérfogat
Ép diploe (6 minta)	240–297	0,27–0,30
Cribroticus stádium (5 minta)	630–758	0,72–0,78
Trabecularis stádium (5 minta)	1070–1215	0,76–0,83



volume több mint háromszorosára növekszik. A poroticus és spongiosus stádium között alakul ki a nagy eltérés, ekkor a szervezet „még” tudja növelni a vörsejttermelést, a spongiosus és trabecularis szakasz között kisebb különbségeket tapasztaltunk. Ezt azzal magyarázzuk, hogy a szervezet már nem képes számottevően tovább növelni sem a csontvelőt hordozó felületet, sem a velőüreg volumenét.

Radiológiai kép

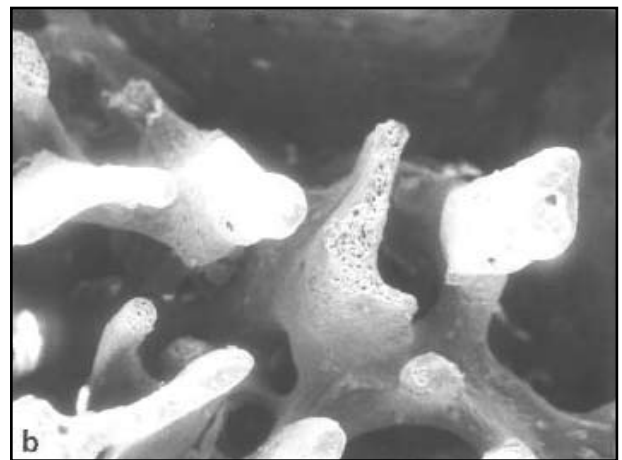
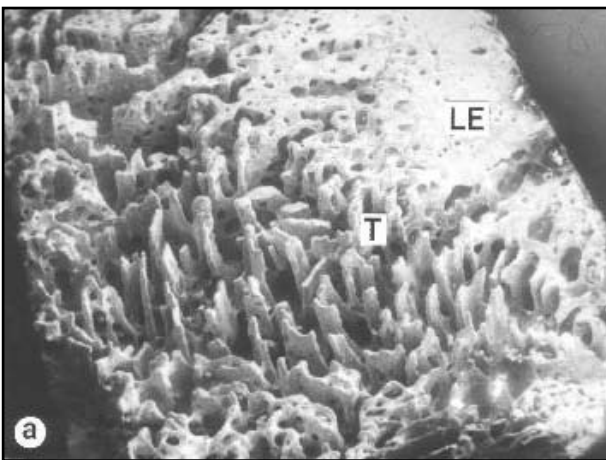
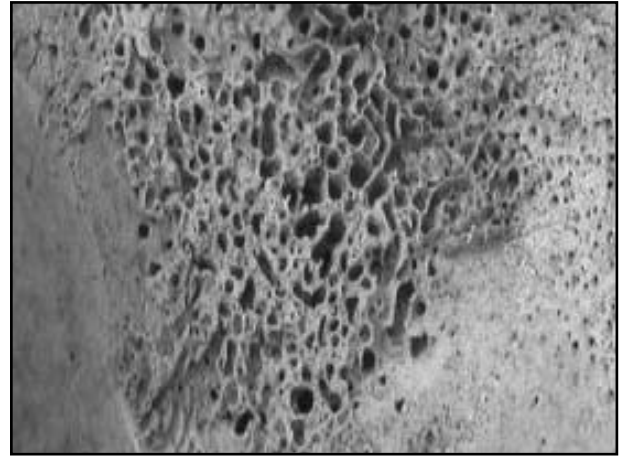
A poroticus hyperostosis kezdeti szakaszában periostitisz-szerű elváltozás látható a röntgen képeken, elsősorban a tubera frontalia, tubera parietalia és a processus orbitalis ossis frontalis területén. A későbbi időszakban a lamina



4. kép. A spongiosus (cribroticus) típusú elváltozás makroszkópos képe, ill. kinagyított részlete.

4a kép. A spongiosus elváltozás sztereomikroszkópos képe (20x nagyítás)

4b és 4c képek. Ugyanazon terület pásztázó elektronmikroszkópos képe. (B kép: 190x, C kép: 400x nagyítás)



5. kép. A trabecularis típusú eltérés makroszkópos képe, és a terület kinagyított részlete.

5a kép. A trabecularis (T) és spongiosus formát mutató lamina externa (LE) határáról készült pásztázó elektronmikroszkópos kép (100x nagyítás).

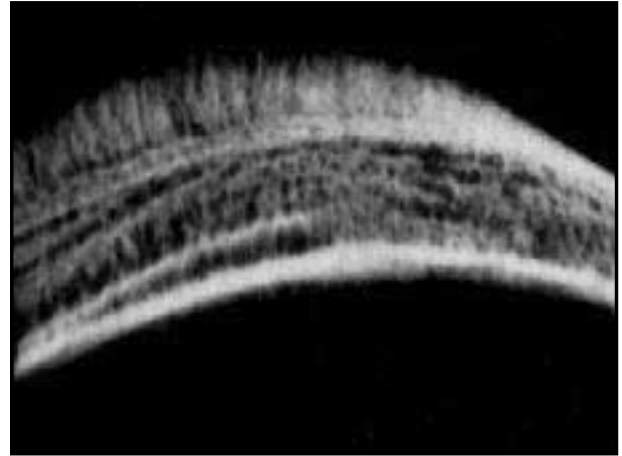
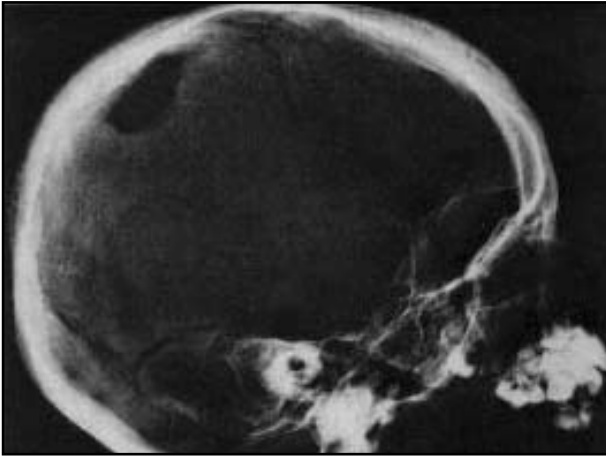
5b kép. A trabeculák elhelyezkedése és belső szerkezete. Pásztázó elektronmikroszkópos felvétel (600x nagyítás).

externa folyamatossága megszakad, a diploe kiszélesedik, a lamina interna azonban compactnak látszik. A trabecularis stádiumban a felszínen sugár-koszorú szerű spiculák jelennek meg, a tövisek mérete elérheti a 3-4 mm-t (6A és 6B kép) a koponyaacsont kiszélesedik. Az ilyen radiológiai kép körjelző. A kóros területek környezetében a lamina externa kissé megvastagszik. A gyógyulási időszakban a lamina externa széles, hyperostoticus.

MEGBESZÉLÉS

A poroticus hyperostosis etiológiája sokáig ismeretlen, majd vitatott volt (Hrdlička 1914, Lallo és mtsai 1977, Marcsik 1975, Nathan és Haas 1966). Mai álláspontunk szerint a csontelváltozás minden olyan esetben jelentkezik, amikor fokozott (lehet) a vörösvértest-produkció (Angel 1977, Józsa és Pap 1991). Veleszületett haemolyticus kórképekben 80-100% előfordulású (Moseley 1965, Walker és mtsai 2009), a szerzett haemolyticus kórképekben (malária) ugyancsak közel

ilyen arányban (Angel 1977). A maláriában keletkező poroticus hyperostosis jellegzetessége, hogy előszeretettel alakul ki a sternum elülső felszínén, és kiterjedése messze meghaladhatja a hiány-anaemiákban tapasztaltakat (8 cm²-t). Vashiányos vérszegénységben (napjainkban) már alig fordul elő, (akkor ha a vvt szám tartósan 2 G/L [2 millió/cm³] alatti), de a történelmi korokban gyakori volt. Két évtizeddel ezelőtt a magyar gyermekek felében találtak vashiány-betegséget, 4%-ban vashiányos anaemiát (Bernáth és mtsai 1990), de poroticus hyperostosis előfordulásáról nem számoltak be. Más hiány-anaemiákban (B12, folsav), valamint az egyoldalú táplálkozással összefüggésben (kecsketej-anaemia, kwashiorkór, stb.) 50-60%-ban mutatható ki (Lallo, és mtsai 1977). Megjelenhet polycytaemiában (6 G/L [6 millió/m³] vvt. szám fölött, a haemoglobin tartalom 140-160%-os emelkedésekor). Idült bélféreg-fertőzésekhez, achlorhydriához, egyes idült mérgezésekhez pár százalékban csatlakozhat. Ritkán, (kb. 1-3%-ban) alakul ki cyanosissal járó congenitalis szívfejlődési-rendellenességben (Fallot-tetralógia, Eisemenger komplexus stb.).



6. kép. 2–3 éves gyermek koponyájának rtg. képe. A nyíljal jelölt terület csontszelétéről készült kinagyított (5x) rtg. felvétel.

A porotic hyperostosis röntgen morfológiáját Cooley és mtsai (1925), Mosley (1963), Ponec, és Resnick (1988), CT képét Exner és mtsai (2004) tisztázták. A patológiai eltérések megítélése hosszú időn keresztül a makroszkópos megfigyelésekre szorítkozott. A hisztológiai vizsgálatokról először Hamperl és Weiss (1955), majd Marcsik és Kósa (1976) számoltak be. Az elektronmikroszkópos eltéréseket Józsa és Pap (1991) elemezték.

Miután korunkra tisztázódtak az etiológia kérdései, valamint klinikai, laboratóriumi, radiológiai és patológiai eltérések, Európából „kiszorult” a porotic hyperostosis. Hazánkban, napjainkban csak az ásatag anyagban található a csontelváltozással a kutató.

IRODALOM

- Angel, JI.: Porotic hyperostosis, anaemia, malarial, and marshes in prehistoric Eastern Mediterranean. *Science*, 153, 760-763, (1977).
- Bernáth SI., Szijjártó I., Velkey I. és mtsai: A vashiány betegség Magyarországon a 4–6 éves gyermekek között. *Orv. Hetil.* 131, 2595-2599, (1990).
- Cooley, TR., Lee, P.: Series of cases splenomegaly in children with anaemia and peculiar bone changes. *J. Am. Pediatr. Ass.* 37, 29-42, (1925)
- Cooley, TB., Witwer, ER., Lee P.: Anaemia in children with splenomegaly and peculiar changes in the bones. *Am. J. Dis. Childr.* 34, 347-363, (1927).
- Exner, S., Bogusch, G., Sokiranski, R.: Cribra orbitalia visualized in computer tomography. *Ann. Anat.* 186, 169-172, (2004).
- Farkas Gy., Paja, L., Józsa L.: Vérszegénység és táplálkozási zavarok egy középkori magyar településen. *Orv. Hetil.* 146, 175-177, (2005).
- Hamperl, H., Weiss, P.: Über die spongiöse Hyperostose am Schädeln aus Alt Peru. *Virchows Archiv. A. Pathol. Anat.* 327, 629-642, (1955).
- Horton, EA.: *The Indians of Pecos Pueblo.* Yale Univ. Press. New Haven, 1930
- Hrdlička, A.: Anthropological work in Peru in 1913, with notes on pathology of ancient Peruvians *Smithsonian Misc. Coll.* 61, 57-59, (1914)
- Józsa, L., Pap I.: Morphology and differential diagnosis of porotic hyperostosis on historical anthropological material. *Anthrop. Hung.* 21, 69-80, (1990).
- Józsa L., Pap I.: Porotic hyperostosis on fossil skulls. A study using scanning electron microscope. *Zentralbl. Pathol.* 137, 41-47, (1991).
- Józsa, L., Pap, I.: Vashiányos anaemia a honfoglalás és az Árpádok korában. *Orv. Hetil.* 132, 1544-1546, (1991).
- Lallo, J., Armelagos, GJ., Measforth, RP.: The role of diet, disease, and physiology in the origin of porotic hyperostosis. *Hum. Biol.* 44, 417-483, (1977).
- Marcsik, A.: „Symmetrical osteoporosis” in paleopathological material. *Acta Biol. Szeged.* 20, 191-197, (1974).
- Marcsik, A.: Egy csontelváltozás feltételezett etiológiája. *Anthropol. Közl.* 19, 47-53, (1975).
- Marcsik, A., Kósa, F.: Újabb adatok egy vitatott paleopatológiai lelet etiológiájához szövettani vizsgálatok alapján. *Anthropol. Közl.* 20, 127-131, (1976).
- Moseley, J.: Skull changes in chronic iron deficiency anemia. *Am. J. Roentgenol.* 85, 649-652, (1961).
- Moseley, J.: The paleopathological riddle of „symmetrical osteoporosis”. *Am. J. Roentgenol.* 95, 135-142, (1965).
- Møller-Christian, V., Sandison, AT.: Usura orbitae (cribra orbitalia) in the collection in the Anatomy Department of the University Glasgow. *Pathol. Microbiol.* 26, 175-183, (1963)
- Nathan, H., Haas N.: Cribra orbitalia. A bone condition of the orbit with unknown etiology. Anatomical study with etiological consideration. *Israel J. Med. Sci.* 2, 171-191, (1966).
- Nathan, H., Haas N.: On the presence of cribra orbitalia in apes and monkey. *Am. J. Phys. Anthropol.* 24, 351-360, (1966).
- Ponec, DJ., Resnick D.: On the etiology and pathogenesis of porotic hyperostosis of the skull. *Invest. Radiol.* 19, 313-317, (1984)
- Walker, PL., Bathursi, RR., Richman, R., et al.: The causes of porotic hyperostosis and cribra orbitalia: a reappraisal of the iron—deficiency—anaemia hypothesis. *Am. J. Phys. Anthropol.* 139, 109-125, (2009)