



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Die dreidimensionale Architektur von Harris Lines

verfasst von

Susanne Ozenil

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag.rer.nat.)

Wien, 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 442

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Biologie (Anthropologie)

Betreut von: ao. Univ.- Prof. MMag. Dr. Sylvia Kirchengast

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
Abstract.....	7
Einleitung	9
1.1 Histologische und anatomische Grundlagen.....	11
1.1.1 Aufbau des Knochengewebes.....	11
1.1.2 Biomechanik des Knochens	13
1.1.3 Knochengewebstypen	16
1.1.4 Der Knochen als Organ.....	18
1.1.5 Knochenbildung.....	20
1.1.5.1 Knochenzellen	21
1.1.5.2 Ossifikationstypen	27
1.1.6 Knochenwachstum	29
1.1.7 Regulation des Knochenwachstums	32
1.2.Harris Lines	34
1.2.1. Geschichte und Erstbeschreibung	34
1.2.2. Vorkommen von Harris Lines im Skelett	34
1.2.3 Alter des Individuums beim Auftreten der Harris Lines	36
1.2.4 Ursachen für die Ausbildung von Harris Lines	37
1.2.5. Das Auftreten von Harris Lines in historischen Populationen	41
2. Material und Methoden.....	43
3. Ergebnisse.....	53
3.1. Individualbefunde	57
3.2. Ergebnisse der statistischen Auswertung	85
3.2.1 Knochenvolumendichte (BV/TV) in der Harris Line und den Vergleichsregionen	85
3.2.2 Knochenvolumendichte (BV/TV) in der zentralen und peripheren Zone der Harris Line.....	86
3.2.3 Trabekeldicke (Tb.Th.) in der Harris Line und den Vergleichsregionen.....	87
4. Diskussion	89
Literaturverzeichnis	94
Abbildungsverzeichnis.....	104
Abbkürzungsverzeichnis.....	105
Danksagung	106
Lebenslauf	107

Zusammenfassung

Harris Lines (HL) sind querverlaufenden Linien in der Spongiosa von Röhrenknochen, die im Röntgenbild als Aufhellungslinie zu erkennen sind. Als Ursachen für ihre Entstehung werden schwere Krankheiten, Mangelernährung und unvorteilhafte Lebensbedingungen diskutiert. Ziel der vorliegenden Studie war es, durch die Anwendung von mikroradiographischen und morphometrischen Verfahren, die dreidimensionale Struktur von Harris Lines zu beschreiben und zu quantifizieren.

Es wurden 58 Knochen (Femora und Tibiae) von subadulten Individuen untersucht, die aus einer archäologischen Grabung aus Gaaden bei Wien stammen. Zuerst wurde anhand von konventionellen Röntgenaufnahmen festgestellt, in welchen Knochen Harris Lines nachweisbar waren. Anschließend wurden 4 Femora und 5 Tibiae von 6 Individuen im Alter zwischen 1 und 5 Jahren wegen ihrer deutlich zu erkennenden HL, für die Untersuchung mit dem Mikro-CT ausgewählt.

In diesen dreidimensionalen Datensätzen wurde unter Verwendung der Software Amira®, die Region der Harris Line manuell abgegrenzt. Danach wurde in dieser groben Vorauswahl mittels der Morphometrieprogramme Definiens® und ImageJ® die Zone der Harris Line automatisiert weiter eingeschränkt und genauer definiert und darin der Prozentsatz des enthaltenen Knochengewebes (BV/TV) und die Dicke der Trabekel (Tb.Th.) bestimmt. Es wurde weiters untersucht, ob es bezüglich dieser Parameter Unterschiede zwischen den zentral im Markraum gelegenen und den peripher, nahe an der Kortikalis gelegenen Anteilen der HL gibt. Außerdem wurde ein Vergleich zwischen der HL und ihrer unmittelbaren Umgebung, sowie einer 1mm von der HL entfernten Zone durchgeführt.

Sowohl die Knochenvolumendichte (BV/TV) als auch die Trabekeldicke war in der Harris Line signifikant größer als in der nahen und weiter entfernten Vergleichszone. Außerdem wies die kortikalisnahe Region der Harris Line ein signifikant höheres BV/TV als deren zentral gelegene Areale.

Es konnte gezeigt werden, dass durch die Anwendung mikroradiographischer und morphometrischer Verfahren wichtige Erkenntnisse zur Aufklärung der Struktur von Harris Lines gewonnen werden können. Aufgrund des hohen zeitlichen und apparativen Aufwandes scheinen sie für eine routinemäßige Anwendung aber nicht geeignet zu sein. Da nur eine geringe Anzahl und nur sehr junge Individuen untersucht werden konnten, wäre eine Ausweitung solcher Analysen auf ältere Kinder und Erwachsene und vor allem die Untersuchung einer größeren Anzahl von Individuen anzustreben.

Abstract

Harris lines (HL) are transverse Lines in cancellous areas of long bones, which appear radiopaque on a radiograph. As causes for their formation, severe illnesses, malnutrition and disadvantageous living conditions are discussed. It was the aim of the present study to describe and quantify the three-dimensional structure of Harris Lines by applying microradiographic and morphometric methods.

Bones (58 Femurs and Tibiae) from subadult Individuals, uncovered during an archeological excavation in Gaaden by Vienna were analyzed. First these bones were screened for the presence of Harris Lines using conventional radiography. From this sample 4 femora and 5 tibiae from 9 individuals within an age range of 1 to 5 years were selected for inspection by MicroCT.

Within these three-dimensional data sets the Harris lines were manually demarcated. From this rough preselection, the zone of the Harris line was further narrowed down and more clearly defined. Afterwards the percentage of bone tissue (BV/TV) and the trabecular thickness (Tb.Th.) were determined in the Harris line by using the morphometry programs Definiens® and ImageJ®. It was also analyzed, if the parts of the HL lying closer to the center of the marrow space showed different results than the peripheral areas closer to the cortical envelope. Furthermore a comparison between the HL and immediately adjacent areas as well as areas at a distance of 1 mm was undertaken.

Both the bone volume density (BV/TV) and the trabecular thickness in the Harris line were significantly higher than in the adjacent and more distant zone of comparison. Also the peripheral zone of the Harris line showed a significantly higher BV/TV than the more centrally located areas.

It could be demonstrated that the application of microradiographic and morphometric techniques provides valuable findings for a better understanding of the structure of Harris lines. The required processing time and expensive equipment makes it unlikely though that they can be established as standard procedures. As only a small number of very young individuals could be studied, the analysis of older children and adults and an expansion of the sample size should be undertaken in future.

Einleitung

Harris Lines (HL) sind röntgendichte, quer über die Diaphysen und Metaphysen des Röhrenknochens verlaufende Aufhellungslinien. Sie wurden von Henry Albert Harris (1931) erstmals beschrieben und später nach ihm benannt. Die Ursachen sind schwere chronische Krankheiten (Harris 1931), Mangelernährung (Park 1954) und schlechte Lebensbedingungen (Nowak und Piontek 2002) während des Knochenwachstums. Dadurch wird eine Wachstumsunterbrechung bzw. Wachstumsverzögerung verursacht. Beim darauf folgenden, beschleunigten, kompensatorischen Wachstum des Knochens kommt es zu einer Anlagerung von Knochengewebe unterhalb der Wachstumsfuge und zum Auftreten dieser Linien (Siffert und Katz 1983; Dreizen et al. 1964). Diese HL werden bevorzugt im Vorschulalter sowie vor der Pubertät gebildet (Piontek et al. 2001). Am häufigsten findet man diese Strukturen in der Tibia und im Femur (Hughes C. et al. 1996) wobei sich im Laufe der Zeit deren relative Lage verändert und sie näher am Markraum zu liegen kommen. Da die HL Remodelingprozessen ausgesetzt sind, werden sie wieder abgebaut (Papageorgopoulou et al. 2001).

Die Detektion erfolgt in der Regel durch die visuelle Betrachtung des Röntgenbildes, wobei mindestens die Hälfte des Durchmessers der Diaphyse überspannt sein soll (Mays 1995).

Die auf dem Röntgenbild, im histologischen Präparat (Siffert und Katz 1983), im Rasterelektronenmikroskop (Inokuchi et al 2000) oder CT (Egawa et al. 2001) erkennbare Struktur der HL wird meist nur verbal beschrieben. Eine quantifizierende Charakterisierung der Architektur der Harris Lines existiert nicht.

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es diese Lücke zu schließen und herauszufinden, welche Knochenvolumendichte und welche Trabekeldicke Harris Lines aufweisen. Außerdem sollte untersucht werden, ob es strukturelle Unterschiede zwischen den HL und der sie umgebenden, „normalen“ Spongiosa gibt.

1.1 Histologische und anatomische Grundlagen

1.1.1 Aufbau des Knochengewebes

Das Knochengewebe ist neben dem Zahnschmelz die härteste Substanz im Körper und bildet gemeinsam mit dem Knorpelgewebe das Stützgewebe. Als hochspezialisiertes, lebendes Gewebe ist der Knochen einem ständigen Umbau unterworfen. Durch seinen sehr intensiven Stoffwechsel kann er sich leicht und rasch an veränderte Belastungen und Beanspruchungen anpassen, es kommt zu einer ständigen Materialerneuerung. Das im Inneren des Knochens lokalisierte hämatopoetische System, spielt bei der mineralischen Homöostase eine wichtige Rolle (Stefens, Lowe 1997).

Der Knochen ist ein Verbundgewebe, das einzigartig ist. Er besteht aus, organischen und anorganischen Bestandteilen sowie Wasser, wobei die genaue Zusammensetzung in verschiedenen Lebensaltern variieren kann (Waldeyer 1992).

Die Trockensubstanz des Knochens besteht aus ca. 35% organischen Substanzen und der mineralisierte Anteil beträgt etwa 65%. Die mineralisierte Knochenmatrix enthält vor allem Kalzium-Hydroxylapatit-Kristalle $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, die für die Festigkeit und Knochenhärte verantwortlich sind. In geringer Konzentration findet man Kalziumkarbonat (CaCO_3) und das amorphe Kalziumhydrogenphosphat (CaHPO_4). In der mineralisierten Matrix sind auch noch weitere Anionen, wie z. B.: Fluorid, Chlorid und Ziträt, und weitere Kationen wie z.B.: Magnesium, Eisen, Zink, Kupfer Strontium und Blei vorhanden (Robbins 1999).

Die organische Knochenmatrix besteht zu 90% aus Kollagenmolekülen des Typs I, die auch fibrilläres Kollagen genannt werden. Dieser Kollagentyp weist einen Durchmesser von 30 – 70 nm auf und zeichnet sich durch einen streng geordneten inneren Aufbau aus. Dadurch ist das Gewebe sehr widerstandsfähig gegenüber Torsion- und Zugkräften. Die Fasern bestehen aus parallel angeordneten Tropokollagenmolekülen, die aus drei fadenförmigen, umeinander gewundenen α -Proteinketten aufgebaut sind (Lapiere 1971). Diese Moleküle lagern sich jeweils um ein Viertel der Moleküllänge versetzt treppenförmig aneinander an, wobei zwischen den Enden der Moleküle immer eine ca. 40nm lange Lücke bleibt. Durch diese Anordnung der Moleküle ist im Elektronenmikroskop eine Querstreifung zu erkennen. (Robbins 1999 (Abb.: 1)

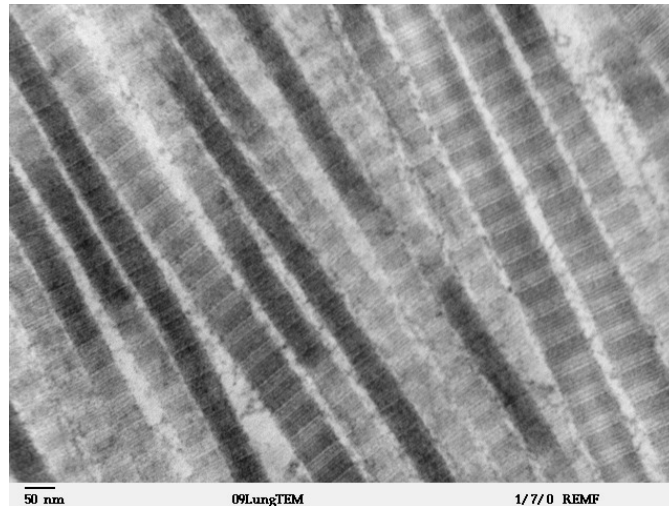


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Kollagenfasern Typ 1 Die Aufnahme zeigt die Querstreifung aufgrund der parallel angeordneten Moleküle. (Louisa Howard, <http://remf.dartmouth.edu/images/mammalianLungTEM/source/9.html>)

Die verbleibenden 10% der organischen Knochenmatrix bestehen aus verschiedenen Proteinen, unter anderem aus den Kollagenfasern des Typs V, die aus nur 30nm dünnen Fibrillen aufgebaut sind und meist als Mischpolymer in Verbindung mit Kollagentyp I vorkommen. (Robbins 1999).

Das Osteocalcin, ist ein Peptidhormon und ein Teil der organischen Knochenmatrix. Gebildet wird es in den Osteoblasten und bindet an Hydroxylapatit und Kalzium wodurch es die Mineralisierung des Knochens inhibiert. Bei Anwesenheit von Calcitriol, das die physiologisch aktive Form von Vitamin D3 ist und hauptsächlich in der Niere hydrolysiert wird, wird Osteocalcin vermehrt gebildet. Die im Knochen auftretenden sauren Glykoproteine, wie Osteonectin, Osteopontin und Bone-Sialoprotein vermindern die Zelladhäsion und fördern die Zellmigration, weiters hemmen sie die Hydroxylapatit-Kristallbildung. Diese Glykoproteine kommen nicht nur im Knochen sondern auch in anderen Geweben vor. Zum Beispiel hemmt Osteopontin in der Niere und in der Blase die Steinbildung (Heinegard und Oldberg 1989).

Es kommen auch Proteoglykane vor (Decorin, Biglycan und Osteoadherin), diese Proteine regulieren die Kollagen-Fibrillogenese, indem sie an Kollagen I, II und III binden (Robbins 1999).

Der spezielle Aufbau des Knochens, aus organischen und anorganischen Materialien, ist für dessen charakteristische Eigenschaften verantwortlich, wie z. B.: die Elastizität, die durch die kollagenen Fasern gewährleistet wird. Die eingelagerten Mineralsalze sorgen für die

spezielle Härte und Festigkeit. Diese Kombination der Materialien mit unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften wird auch als Kompositbauweise bezeichnet (Weiner 1992)..

Die Anordnung der Kollagenfibrillen spielt eine wichtige Rolle bei der Druckverteilung. Die transversal ausgerichteten Faserzüge in den Osteonen, ermöglichen eine hohen Druckfestigkeit, und die longitudinal ausgerichteten Fasern für eine hohe Zugfestigkeit im Knochen. Bei einer verminderten Druck- oder Zugbeanspruchung wird das Knochenvolumen reduziert und im Gegensatz dazu kann bei einer vermehrten Belastung die Dicke des Kochens zunehmen (Martin und Burr 1989).

Der Knochen hat nicht nur mechanische Funktionen, sondern besitzt durch seine Bauweise auch eine Schutzfunktion für empfindliche Organe des Körperinneren. Durch seine spezielle Konstruktion, wie Röhrenaufbau oder gerichtete Trabekelzüge, können extrem starke Energien absorbiert werden, wobei nur minimaler Schaden am Knochen (Mikrofrakturen) auftritt (Martin und Burr 1989).

Der Knochen ist ein Speicher für Kalzium und Phosphate, wobei sich 99% des gesamten Kalziums des Körpers im Knochen befindet. In der Spongiosa können die Mineralien rasch mobilisiert und für wichtige Körperfunktionen wie Enzymaktivität, Weiterleitung von Nervenimpulsen und die Blutgerinnung bereitgestellt werden (Martin und Burr 1989).

1.1.2 Biomechanik des Knochens

Die Knochen sind in Leichtbauweise ausgeführt. Durch ihre Röhrenform können hohe Druck- und Zugkräfte bei einem relativ geringen Eigengewicht des Knochens aufgenommen werden.

Die Substantia spongiosa (Spongiosa) ist eine schwammförmige Struktur, die sich in den Enden des Röhrenknochens befindet und aus Trabekeln aufgebaut ist. Die Substantia compacta (Kortikalis) umgibt die Substantia spongiosa und stellt eine feste Schale dar. So können die Röhrenknochen extremen Kräften standhalten. Durch eine Erhöhung der Belastung kann ein Dickenzuwachs der Kortikalis und eine Veränderung des Querschnittes des Röhrenknochens ausgelöst werden. Weiters kommt es zu Verstärkungen von Muskelansatzstellen an der Knochenoberfläche (van den Berg 2011).

Im Alter verliert der Knochen an Masse und die architektonischen Strukturen verändern sich. Die Knochendichte nimmt im Alter ab, da die Trabekel dünner werden, ihre Anzahl abnimmt

und der intertrabekuläre Raum größer wird. Die Ermüdung der Trabekelstruktur ist ein Hautgrund für die verminderte Druckbelastbarkeit im Alter. Weiters kommt es zu einer Abnahme der Plastizität des Knochens, wodurch die Bruchresistenz des kortikalen Knochens abnimmt und Mikrofrakturen in der Knochenmatrix entstehen (Zimmermann et al. 2011).

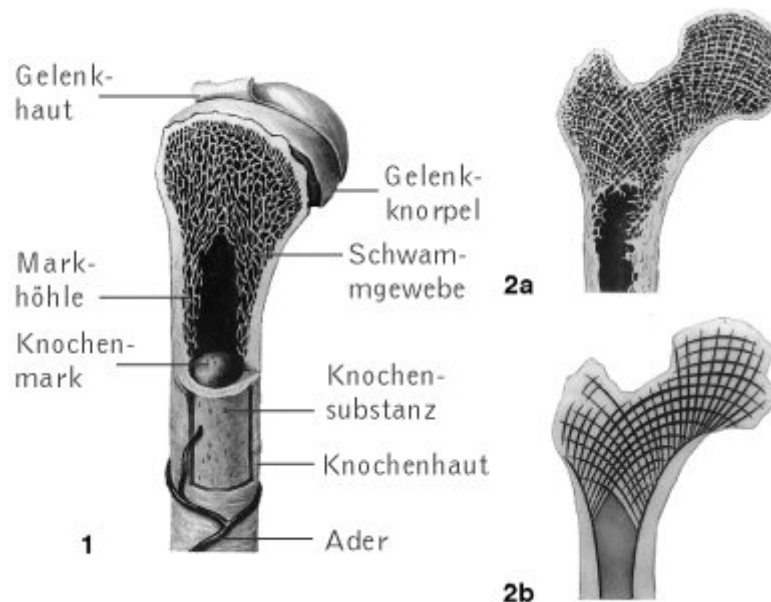


Abbildung 2: 1. Längsschnitt durch einen Röhrenknochen; 2a. Längsschnitt durch den proximalen Teil des Femurs. Trajektorien im Verlauf der Belastung. 2b. Schema der Belastungslinien (Copyright Spektrum Akademischer Verlag, www.wissenschaft-online.de)

In Verlauf und Ausprägungsstärke dieser degenerativen Veränderungen gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen sind aufgrund der postmenopausalen Hormonumstellungen häufiger von Osteoporose betroffen als Männer (Hall 1993).

Die Widerstandsfähigkeit der Skelettelemente gegenüber einwirkenden mechanischen Belastungen ist von der Knochendicke, der Materialverteilung und der Anordnung der Osteone abhängig. Die Anordnung und die Wanddicke der Osteone sind individuell verschieden, an die mechanischen Belastungen angepasst und werden außerdem von der Gefäßversorgung beeinflusst. (Martin und Burr 1989)

Auf einen Röhrenknochen können verschiedene Arten von Belastungen einwirken, wie z.B.: Zug-, Kompressions-, Torsions- und Biegekräfte. Die Axialkräfte wirken in der Längsrichtung und senkrecht auf den Querschnitt eines Röhrenknochens. Die Kräfte, die im rechten Winkel auf den Knochen wirken, werden Querkräfte genannt. Weiters können Biege- und Torsionsspannungen, bei welchen es zu einer Verdrehung des Knochens kommt, auftreten. Diese genannten Kräfte werden auch als äußere Kraftgrößen bezeichnet und werden in der SI-Einheit Newton angegeben. Wirken nun diese äußeren Kraftgrößen ein, wird eine

Reaktion im Inneren des Knochens auf atomarer und molekularer Ebene hervorgerufen. Diese Kräfte werden auf eine Flächeneinheit bezogen, somit ergibt sich die Spannung (N/cm^2). Die Normal- oder σ -Spannung wirkt senkrecht zum Knochenquerschnitt und ist die Reaktion auf die axial wirkenden äußeren Kräfte. Die Quer- oder τ -Spannung, die parallel zur Querschnittfläche wirkt, löst ein Torsionsmoment aus, das zirkulär in der Querschnittebene verläuft, hier können Torsionsfrakturen, z.B.: an der Tibia, ausgelöst werden (Pearson und Lieberman 2004, Knese 1954).

Durch die Struktur und Bauweise des Knochens ist er sehr widerstandsfähig gegenüber mechanischen Kräften, doch ist die Empfindlichkeit des Knochens gegenüber verschiedenen Belastungsarten nicht gleich. Die maximal tolerierbare Zugspannung liegt bei ca. 60% der maximal tolerierbaren Druckspannung. Neben den oben angeführten Kräften wirkt die Schwerkraft permanent auf den Körper ein und spielt dabei eine wichtige Rolle beim Erhalt der Knochenstruktur (Pearson und Lieberman 2004).

Da der Knochen weniger zugstabil als druckstabil ist, müssen verschiedene Schutzmechanismen zur Anwendung kommen, um die auftretenden Biegespannungen zu reduzieren. Eine Möglichkeit zur Spannungsreduktion ist die Verwendung von Gegengewichten über einen gleichlangen Hebelarm. Eine andere Möglichkeit ist die der Spannungsreduktion durch Zuggurtung. Dies geschieht über Bänder, Muskeln und Faszien, die die Biegekräfte auffangen und als Antagonisten wirken. Gut erkennbar ist dieses Phänomen am Femur, wo die Zugspannung durch den Tractus iliotibialis um das 8 – 9fache reduziert werden kann (Martin und Burr 1989). (Abb.: 3)

Die Spannungen die auf den Knochen wirken, können mit verschiedenen Methoden, zum Beispiel der Spannungsoptik oder Finite-Elementen-Methode, dargestellt werden (Benninghoff 2008).

Auch der Spongiosaverlauf im proximalen Ende des Femurs lässt sich mit Hilfe von spannungsoptischen Modelluntersuchungen rekonstruieren. Die Trabekel sind in zwei Hauptrichtungen, in der Richtung der Zug- und Druckspannung, orientiert und die Verhältnisse im Modell unterscheiden sich nicht wesentlich von der normalen Spongiosastruktur (Benninghoff 2008).

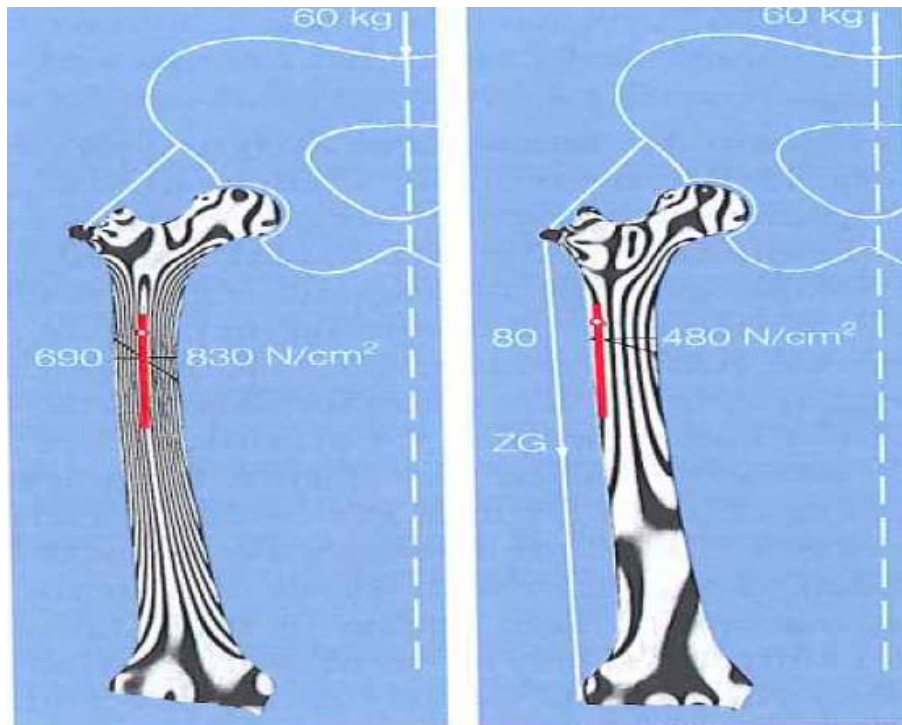


Abbildung 3: Spannungsoptisches Bild: Änderung des Spannungsbildes aufgrund der veränderten Zugkräfte (Benninghoff, Drenckhahn, Anatomie, Band 1, Urban und Fischer Verlag, 2008)

1.1.3 Knochengewebstypen

Geflechtknochen:

Der Geflechtknochen kann sehr rasch und in größeren Mengen gebildet werden, ist aber nur wenig belastbar. (Vitalin 1970). Er wird während der Knochenentwicklung und der Knochenbruchheilung aus einem Flechtwerk von Kollagenfasern gebildet. Eine regelmäßige lamelläre Ordnung der extrazellulären Matrix fehlt hier, und die Zellen sind nicht abgeplattet wie im Lamellenknochen (Benninghoff 2008). Die dünnen Kollagenfasern des feinfaserigen Geflechtknochens, sind in unregelmäßiger Ausrichtung in die Grundsubstanz eingebettet. Sie werden zuerst gebildet und erst in der Folge mineralisiert. Man findet Geflechtknochen während des frühen Knochenwachstums (Wachtler 2005), etwa. ab dem zweiten Lebensjahr wird er in lamellären Knochen umgebaut (Waldeyer 1992).

Eine wichtige Rolle spielt diese Knochenart auch bei der Regeneration des Kallus nach einem Knochenbruch (Wachtler 2005). Bei Erwachsenen ist Geflechtknochen noch im knöchernen Labyrinth der Pars petrosa des Os temporalis und in den Suturen des Schädels zu finden (Benninghoff 2008).

Lamellenknochen:

Der Lamellenknochen ist der im menschlichen Körper am häufigsten anzutreffende Knochengewebstyp. Die Kollagenfibrillen sind hier in parallel zueinander verlaufenden Schichten, den Lamellen angeordnet. Innerhalb einer Lamelle sind die Kollagenfasern in einer Hauptverlaufsrichtung angeordnet. Zwischen den Lamellen liegen die abgeplatteten Osteozyten. Die Fasern sind in die Grundsubstanz eingelagert und deren spezielle alternierende Schichtung ist für die hohe Festigkeit des Lamellenknochens verantwortlich (Christ 1998).

Die sog. Osteone sind im Querschnitt kreisrunde bis elliptische Strukturen, die aus konzentrisch geschichteten Lamellen bestehen. Osteone werden von Osteoblasten gebildet und sind die wichtigsten Baueinheiten des Lamellenknochens. Im Zentrum des Osteons befindet sich der sog. Haverssche Kanal, in dem Blutgefäße und Nervenfasern nachweisbar sind (Christ 1998). (Abb.: 4)

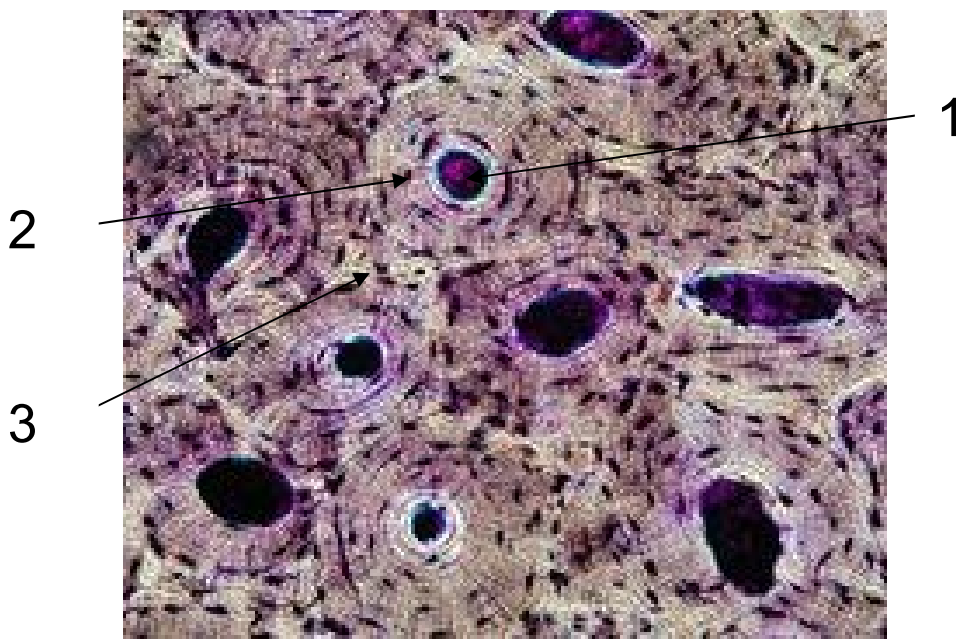


Abbildung 4: Histologischer Schnitt durch die Kompakta mit Osteonen. 1: Haversscher Kanal, 2: Osteonlamellen, 3: Schaltlamellen (<http://de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/383665>)

1.1.4 Der Knochen als Organ

Die den Knochen außen umgebende Gewebsschicht wird als Periost bezeichnet. Dieses ist aus straffem, faserigem Bindegewebe aufgebaut, wobei die kollagenen Fasern parallel zur Oberfläche des Knochens ausgerichtet sind (Wachtler 2005). Das Periost liegt direkt an den Zirkumferenzlamellen an, umhüllt den Knochen und ist mit Hilfe der bündelförmigen Sharpeyschen Fasern¹ mit der Kortikalis verwachsen (Waldeyer 1992).

Das Periost besteht aus zwei Schichten. Die äußere Schicht ist aus straffem, geflechtartigem kollagenem Bindegewebe aufgebaut und wird als Stratum fibrosum bezeichnet. In der inneren Schicht, dem Stratum generatorum, verlaufen Blutgefäße und Nerven. Hier finden sich auch osteogene und chondrogene Vorläuferzellen, die Knochengewebe aufbauen können (Waldeyer 1992). Dies geschieht während der Knochenbruchheilung, bei der Progenitorzellen aus dieser Schicht proliferieren und dann in weiterer Folge zu Osteo- und Chondroblasten differenzieren (Benninghoff 2002). Diese Schicht kann auch als Kambiumschicht bezeichnet werden. (Waldeyer 1992). Die Dicke des Periosts ändert sich im Laufe der Zeit, beim Erwachsenen ist sie dünner als bei Kindern (Knese 1979).

Die Ernährung des Knochens erfolgt vor allem durch drei verschiedene Arterien. Die Arteriae nutriciae treten durch die Foramina nutriciae der Kortikalis in den Markraum ein, wo sie etwa zwei Drittel des inneren Knochens versorgen. Außerdem gibt es proximale und distale Arterien, die die epiphysären und metaphysären Areale versorgen. Weitere Gefäße befinden sich in der Mitte des Schaftes und ziehen zu den beiden Epiphysen. Die äußere Schicht der Kortikalis wird über die periostale Gefäßmanschette versorgt. Durch die starke Verästelung der Arterien und durch die Bildung einer Vielzahl von Anastomosen können Minderversorgungen oder Infarkte des Knochens verhindert werden (Jerosch 2002). (Abb.: 5)

¹ Sharpeysche Fasern sind kollagene Fasern die in das mineralisierte Knochengewebe einstrahlen.

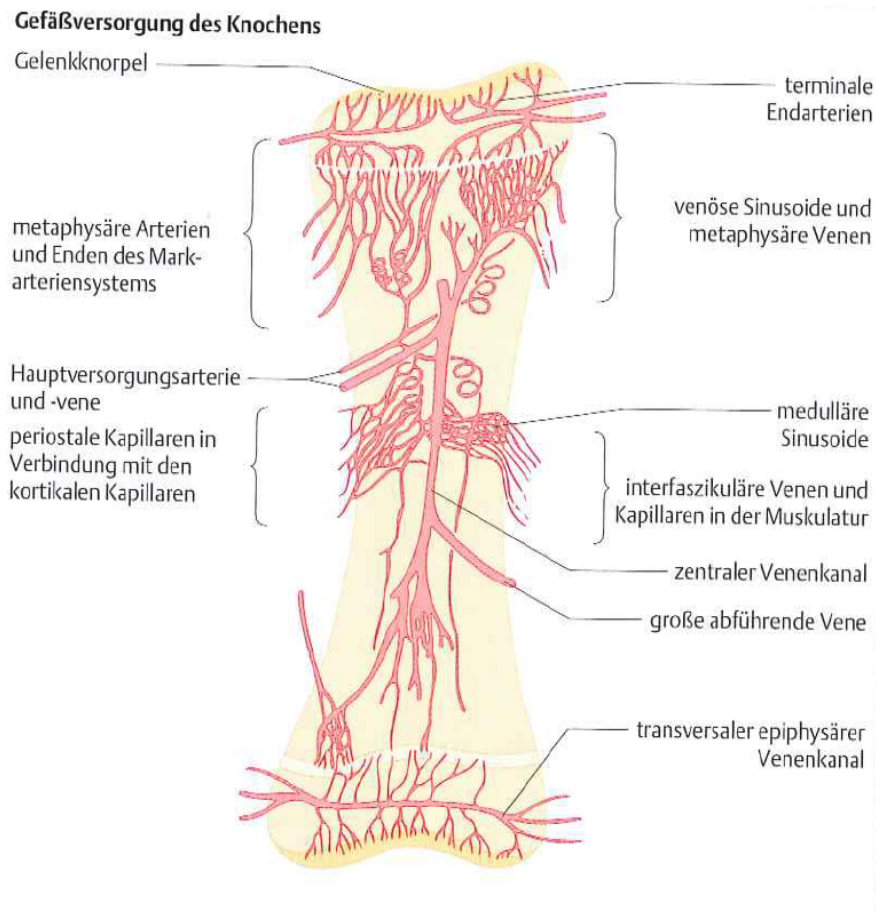


Abbildung 5: Gefäßversorgung des Röhrenknochens (Jerosch, Knochen, Thieme Verlag, 2002)

Der Knochen besteht aus der Kortikalis, die eine äußere umhüllende Schicht bildet und die Spongiosa, die im Inneren der Röhrenknochenenden und im Wirbelkörper vorkommt (Jerosch 2002). (Abb.: 6)

Die Kortikalis macht 80% der Knochenmasse aus und kann eine Dicke von 0,5 bis 3 mm aufweisen. Die restlichen 20% sind spongiöser Knochen. Durch ihre lockere Struktur und der höheren metabolischen Aktivität reagiert die Spongiosa schneller auf mechanische oder metabolische Reize als die Kortikalis, wobei hier die Knochenumbaurate stark variieren kann (Jerosch 2002).

Die Kortikalis ist auf der ganzen Länge des Knochens von Osteonen durchzogen. Weiters unterscheidet man Generallamellen und Schaltlamellen. Die Generallamellen sind eine Gruppe von Lamellenknochen, die die inneren und äußeren Oberflächen bilden. Die äußere Schicht liegt unter dem Periost und die Innere kleidet die Markraumhöhle aus. Die Generallamellen werden von der Innenschicht des Periosts und des Endosts abgelagert und sind Zirkumferenzlamellen, die sich in einer dünnen Schicht oberflächenparallel anlagern.

Die Schaltlamellen sind frühere Osteone, die durch neue Haverssche Systeme teilweise ersetzt wurden. Sie sind unregelmäßig angeordnet und haben keine Verbindung zu Blutgefäßen. Die Anzahl dieser Lamellenareale ist in stark belasteten Knochen besonders hoch (Jerosch 2002).

Vereinfachte Darstellung des Knochengewebes

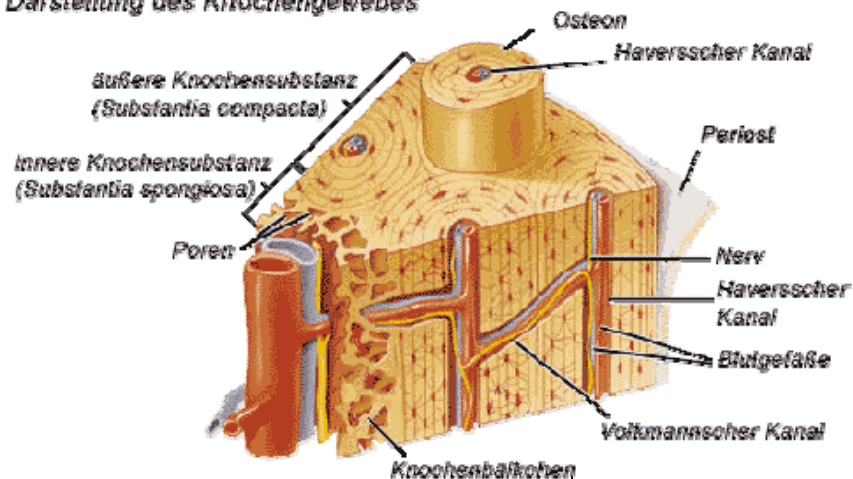


Abbildung 6: Aufbau des Knochens im Querschnitt (www.dr-gabriele-lampert.de)

1.1.5 Knochenbildung

Es muss immer eine Balance zwischen Knochenaufbau und -abbau bestehen um eine konstante Knochenmasse beim Erwachsenen aufrecht zu erhalten. Dafür müssen die Anlagerungsfunktion der Osteoblasten und die Resorptionsfunktion der Osteoklasten koordiniert und reguliert werden. Ein Ungleichgewicht kann Auswirkungen auf die Knochenmasse und -struktur haben, woraus dann progressive metabolische Knochenerkrankungen resultieren können (Filvaroff 1998). Das Verhältnis zwischen Knochenauf- und Knochenabbau verändert sich im Alter zu Ungunsten der Knochensynthese, was zu Osteoporose führen kann (Martin und Burr 1989).

1.1.5.1 Knochenzellen

Die Knochenbildung erfolgt durch einen speziellen Knochenzelltypen. Die Osteoblasten, die von mesenchymalen Zellen abgeleitet sind, produzieren zuerst das Osteoid, das die unmineralisierte Interzellulärsubstanz (Matrix) darstellt. Osteoblasten bewirken in der Folge auch die Mineralisierung des Osteoids (Filvaroff 1998)

Die Osteozyten, welche aus den Osteoblasten hervorgehen, werden im Laufe der Knochenbildung in die mineralisierte Matrix eingeschlossen. Weitere Knochenzellen sind die ruhenden Osteoblasten des Endost, welche auch endostale Saumzellen genannt werden. All diese Zellen gehen aus den mesenchymalen Vorläuferzellen, den Osteoprogenitorzellen, hervor. Diese Zellen migrieren entweder embryonal aus dem Somiten oder im Kopfbereich aus den Neuralleisten in die Regionen zukünftiger Knochenbildung (Filvaroff 1998).

Die Osteoklasten sind hingegen mehrkernige Riesenzellen, die den Knochen abbauen. Sie gehören zum monozytären Phagozytensystem und stammen von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark ab, aus dem sie direkt in die Blutbahn ausgeschwemmt werden.

Bei der Regulation der Reifung der Osteoklasten kommt den Osteoblasten eine Schlüsselrolle zu, indem sie den colony stimulating factor-1 (CSF-1) produzieren. Dieser Faktor reguliert die Proliferation und die Differenzierung der Osteoklasten. CSF-1 spielt auch bei der Fusion, Chemotaxis und dem Überleben von reifen Osteoklasten eine wichtige Rolle (Filvaroff 1998).

Lebenszyklus der Osteone

Der Knochenumbau erfolgt nach einer bestimmten, konservierten Abfolge von Phasen, der Aktivierungs-, der Resorptions- und der Formationsphase (A-R-F).

Bei der Aktivierung müssen differenzierte Zellen aus dem Stammzellpool bereitgestellt werden, bevor der Knochenabbau erfolgen kann (Martin und Burr 1989).

Bei der darauf folgenden Knochenresorption beginnen die Osteoklasten den Knochen abzubauen und bewegen sich dabei ca. 40 - 50µm/Tag vorwärts. Sie bilden einen „cutting cone“ (Abb. 7) mit ca. 200µm Durchmesser und einer Länge von ca. 300µm.

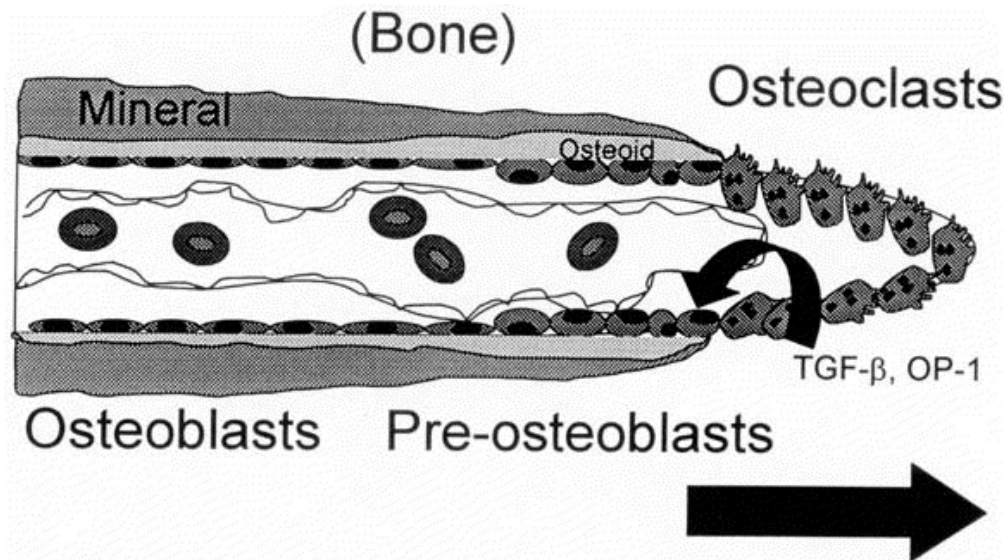


Abbildung: 7: Cutting cone beim osteonalen Remodeling: Hier werden Signale zwischen den Osteoblasten und den Osteoklasten ausgetauscht. Der durch Resorption entstehende Raum wird wieder durch Osteoblasten mit neugebildetem Knochengewebe aufgefüllt (Clark M. Stanford, DDS, PhDa, Richard A. Brand, MDb, The Journal of Prosthetic Dentistry)

Auf die Resorption folgt ein Umkehrphase, bei der die Osteoklastenaktivität durch Osteoblastenaktivität abgelöst wird. Dabei wird der durch die Resorption entstandene zylindrische Raum wieder mit Knochen aufgefüllt. Zuerst wird auf die geglättete Resorptionsoberfläche eine Zementlinie abgelagert. Diese wird auch als Umkehrlinie bezeichnet. Danach beginnen Osteoblasten Lamellenknochen in Schichten aufzulagern

Im Zentrum bleibt ein im Durchmesser ca. 40 – 50 µm großer Kanal frei (Haversscher Kanal), durch den Kapillaren ziehen, die metabolischen Transportvorgängen dienen.

Am Ende folgt die Ruhephase in der der gesamte Umbauprozess bereits abgeschlossen ist. Die Osteoklasten sind verschwunden und die Osteoblasten haben sich zu Osteozyten differenziert oder bedecken als endostale Saumzellen die Innenfläche des Haversschen Kanals. Diese Phase ist von einem Fehlen von Aktivität gekennzeichnet, die Sekundärösteone erfüllen ihre mechanischen, metabolischen oder homöostatischen Funktionen (Martin und Burr 1989).

Osteoblasten

Die Osteoblasten sind verantwortlich für die Neubildung von Knochengewebe, womit sie beim Knochenwachstum und beim Knochenumbau eine wichtige Rolle spielen. Sie bilden die organische Matrixkomponente des Knochens in dem sie sich perlenschnurartig an die Knochenoberfläche anlagern (Jerosch, 2002). Die Zellen sind dabei durch Adhärenskontakte (Cadherin 11, N-Cadherin), Nexus (Connexin 43) und fleckförmige Occludenskontakte (Maculae occludentes) miteinander verbunden (Benninghoff 2002).

Osteoblasten sind plumpe Zellen mit einem Durchmesser von ca. 20µm (Jerosch 2002) und sind durch einen großen lockeren Nucleus mit einem deutlich sichtbaren Nucleolus charakterisiert (Wachtler, 2005). Die Zelle ist basophil und weist auch eine hohe Konzentration an alkalischen Phosphatasen auf, die wichtig für die spätere Mineralisierung sind. Weiters beinhaltet die Zelle eine große Anzahl von Ribosomen und ein ausgedehntes rauhes endoplasmatisches Retikulum (ER), das wichtig für die Proteinsynthese ist. Sie zeichnen sich weiters durch einen großen Golgi-Apparat aus, der eine Rolle bei der Synthese von Matrixglykoproteinen (Osteokalzin, Osteonektin) und Proteoglykanen spielt (Knese 1979; van den Berg 2011). Es wird vor allem der Kollagentyp I synthetisiert, der 95% des Osteoids ausmacht. Die Regulation erfolgt über Rezeptoren für Östrogene, Steroidhormone, Wachstumshormone, und Wachstumsfaktoren wie Bone Morphogenic Protein (BMP). Weiters hat das Parathormon (PTH) eine inhibierende Wirkung auf die Osteoidsynthese, die Proliferation und die Differenzierung der Osteoblasten und aktiviert auch die Osteoklastendifferenzierung (Jerosch 2002).

Osteozyten

Osteozyten sind aus Osteoblasten hervorgegangen und in die mineralisierte Knochenmatrix eingebaut. Da sie von der Interzellulärsubstanz umschlossen sind, sind diese Zellen inaktiver als die Osteoblasten. Die Zellorganellen, wie das rauhe ER, die Ribosomen und der Golgi-Apparat, sind kleiner oder weniger differenziert (van den Berg 2011).

Die Osteozyten sind die am häufigsten vorkommenden Zellen im Knochengewebe. Sie sind ca. 20 - 60µm groß und besitzen eine große Anzahl von Fortsätzen, die in den Canaliculi durch Nexus (Connexin 43) miteinander in Verbindung stehen und somit ein Osteozyten-Synzytium bilden. Der Zellkörper liegt in kleinen Lakunen innerhalb der mineralisierten Knochensubstanz. Die Zellfortsätze sind für die Zell-Zell Interaktion, sowie für die Mineralstoff-Homöostase und die Verarbeitung von mechanischen Krafteinwirkungen zur biomechanischen Reaktion, verantwortlich (Jerosch 2002).

Endostale Saumzellen

Die endostalen Saumzellen werden auch als ruhende Osteoblasten bezeichnet und spielen eine Rolle bei der Regulation der Knochenresorption. Die Zellen sind abgeflacht und untereinander durch Nexus verbunden. Sie überziehen die Trabekeloberflächen, die inneren Oberflächen der Kortikalis und die Wände der Haversschen Kanäle. Das Sezernieren von Kollagenasen ermöglicht einen Abbau des nicht verkalkten Matrixsaumes. Die Kollagenase bereitet die Knochenoberfläche für die Erosionslakunen bildenden Osteoklasten vor (Filvaroff 1998).

Die Aktivierung eines Signaltransduktionswegs (z.B.: OPGL/RANKL-Transduktionsweg) bewirkt die Expression eines membrangebundenen Faktors (Osteoklastendifferenzierungsfaktor) am ruhenden Osteoblasten, welche die Differenzierung von Osteoklasten in Progenitorzellen stimuliert. Dieser Vorgang wird als saumzellenabgeleitete Osteoklastenformationsaktivität bezeichnet. Dieser Faktor, wird durch die Aktivierung der Osteoblasten und der Saumzellen exprimiert, und induziert die Osteoklastendifferenzierung. In weiterer Folge wird er kopiert und wirkt als Osteoprotegerin-Ligand (OPGL). Das OPG bildet ein Liganden-Rezeptor-System, das direkt die Osteoklastendifferenzierung und somit auch die Knochendichte beeinflusst. Das OPG reguliert den Kalzium- und Phosphattransport und die Homöostase. (Filvaroff 1998).

Der Antagonist zu OPGL ist RANKL (receptor activator of NF κ B²) und wird ebenso vom Osteoblasten sezerniert. Der Osteoblast wirkt über den RANKL-Pathway durch die Produktion von OPG der Osteoklastendifferenzierung entgegen. (Abb.: 7)

Osteoklasten

Osteoklasten sind vielkernige Riesenzellen, besitzen einen Durchmesser von ca. 30 - 100 μ m und verfügen über eine große Anzahl von Mitochondrien und Lysosomen, welche saure Phosphatase und lytische Enzyme, wie tartratresistente³ Phosphatase, β -Glucuronidasen, Arylsulfatasen A und die Cystein-Protease Cathepsin K ausscheiden (Wachtler 2005).

Osteoklasten stammen aus dem hämatopoetischen System und entstehen aus Knochenmarkzellen. In vitro können Osteoklasten aus allen Gewebetypen und aus allen Entwicklungsstadien des Embryo oder Fetus erfolgreich nachgezüchtet werden.

Osteoklasten haben die Fähigkeit den mineralisierten Knochen aufzulösen und zu resorbieren, um ihn umzubauen. Dabei spielt es keine Rolle ob es sich um juvenilen oder

² NF κ B ist der nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells und ist ein Transkriptionsfaktor.

³ Tartrate sind Salze der Weinsäure.

adulten Knochen handelt (Mellis 2011). Das Knochengewebe ist ein wesentlicher Kalziumspeicher des Körpers und enthält ca. 99% des Gesamtkalziums (Lüllmann-Rauch 2003). Osteoklasten übernehmen eine wichtige Funktion bei der Bereitstellung dieses Minerals. Dabei wird kristalliner Hydroxyapatit aufgelöst und organisches Material, das reich an kollagenen Fasern ist, abgebaut (Väänänen 2000). Die durch den Knochenabbau entstandenen Resorptionsbuchten, werden als Howshipsche Lakunen bezeichnet. Um ein Synzytium zu bilden müssen Osteoklastenvorläuferzellen unter Beteiligung von Cadherin 6 mit Saumzellen oder Osteoblasten eine Bindung eingehen. Cadherin 6 ist ein Adhäsionsprotein, das Kalziumionen für die Bindung an die Knochenzellen braucht (Jerosch 2002).

Bevor der Resorptionsvorgang beginnt, wandern die Osteoklasten zur zukünftigen Resorptionstelle, lagern sich dort an und polarisieren sich. Sie bilden drei Membranzonen aus: einen stark gefalteten Bürstensaum („ruffled border“), einen basolateralen Membranabschnitt und einen sekretorisch-funktionellen Bereich, wobei der Resorptionsbereich durch einen Abdichtungsring („sealing zone“) von der restlichen Membran getrennt ist. In dieser Zone werden von Osteoklasten integrinvermittelnde Adhäsionsstrukturen ausgebildet, die Podosomen genannt werden. (Väänänen 2000) (Abb.: 8)

Am gefalteten Bereich des Osteoklasten befinden sich bürstenartige Fortsätze, sogenannte Resorptionsorganellen, die der Abbauzone zugewandt sind,. Der restliche Zellkörper zeigt eine glatte Oberfläche. Um die gefaltete Resorptionszone bildet sich ein Ring, die sogenannte basolaterale Membran, aus. Diese Abdichtungszone dichtet die Umgebung von der Resorptionszone ab (Väänänen 2000). Dieser Ring wird aus Actinfilamenten und F-Aktin-bindenden Proteinen (Kortraktin und Wiskott-Aldrich-Syndrom Protein) sowie Integrinen und Bindungsproteinen (Vinkulin und Talin) gebildet und haftet mit Hilfe von Zellkontakten dicht an der Knochenmatrix (Mellis 2011).

Über einen regen Vesikeltransport werden Hydrochloridsäuren und Proteasen aus dem Zellinneren in die Abbauzone transportiert. In dieser Resorptionslakune (Howshipsche Lakune) wird zuerst kristalliner Hydroxyapatit durch die Säuren und später die organischen Bestandteile durch die Proteasen aus der Matrix gelöst. Der Abtransport erfolgt mittels Vesikeln durch den Zellkörper des Osteoklasten hindurch zum sekretorisch-funktionellen Membranbereich, wo die Abbauprodukte in den extrazellulären Raum abgegeben und so wiederum in den Körperkreislauf zurückgeführt werden (Väänänen 2000).

Nach Beendigung der Resorption werden die Osteoklasten wieder in eine inaktive Form übergeführt oder zerfallen durch apoptotische Vorgänge (Väänänen 2000).

Die Regulation der Osteoklastendifferenzierung erfolgt über Progenitorzellen und eine Osteoblasten- und Saumzelleninteraktion, sowie durch extrazelluläre Faktoren. Die Vorläuferzellen werden mit dem Blut aus dem Knochenmark in das Knochengewebe transportiert und binden dann mittels eines Osteoprotegerin-Rezeptors an den Osteoblasten.

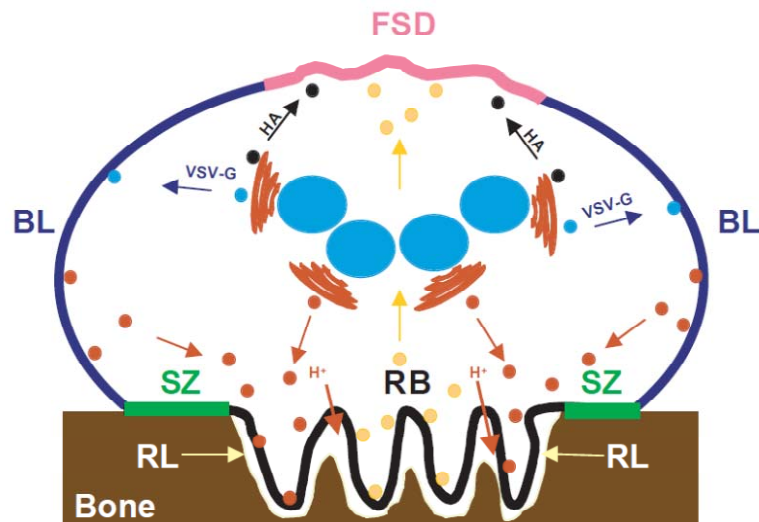


Abbildung 8: Schema eines Osteoklasten: BL ist die basolaterale Membran, FSD der sekretorisch-funktionelle Bereich, SZ ist Abdichtungsring, RB ist der gefaltete Bürstensaum der Membran und die RL (die Resorptionslakune) bildet. In der Zelle befinden sich zahlreiche Vesikel für den Stofftransport. (Väänänen H. K. ,Journal of Cell Science 113; 2000)

Bei der Osteoklastendifferenzierung spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle. Diese können aufgrund ihrer Signaltransduktionsmechanismen in drei Klassen eingeteilt werden. Die erste Klasse beinhaltet 1,25-Dihydroxyvitamin D3 und wirkt durch Nukleus Rezeptoren auf die Familie der Steroidrezeptoren ein. Der zweiten Klasse gehören das Parathyroidhormone (PTH)⁴, das Parathyroid Hormone Related Protein (PTHrP), Prostaglandin E2 und Interleukin 1 (IL-1) an. Die dritte Klasse wird von IL-6, IL-11, Oncostatin M (OS-M)⁵ und Leucocyte Inhibitory Factor (LIF) gebildet, welche die Knochenresorption stimulieren (Filvareoff 1998). Das Parathomon steuert diesen Vorgang und stimuliert die Osteoblasten, welche die Weiterentwicklung der Osteoklasten induzieren. Dieser Vorgang wird durch den Antagonisten Kalzitinin gehemmt, welches direkt auf die Osteoklasten einwirkt (Lüllmann-Rauch 2003).

⁴Das Parathormon reguliert, zusammen mit Kalzitinin, den Kalziumhaushalt des Körpers.

⁵Das Oncostatin ist ein Zytokin, das Teil der Signalkaskade zur Steuerung der Hämatopoese ist und in aktivierten Leukozyten produziert wird.

1.1.5.2 Ossifikationstypen

Enchondrale oder indirekte Ossifikation (Ersatzknochenbildung)

Bei dieser Form der Knochenbildung wird zuerst ein Primärskelett aus Knorpel angelegt, das später durch Knochengewebe ersetzt wird (Wachtler 2005). Bereits in der 7. Embryonalwoche treten in der Mitte der Röhrenknochen diaphysäre Verknöcherungen auf, die das Knorpelmodell ringförmig umfassen und aus Geflechtknochen bestehen. Da sich die Osteoblasten hierbei aus dem Perichondrium entwickeln, wird diese Form der Ossifikation auch als perichondrale Verknöcherung bezeichnet. Im Anschluss an die perichondrale Manschettenbildung vergrößern sich die Knorpelzellen im Inneren des Knorpelmodells und die extrazelluläre Matrix wird mineralisiert. Die Freisetzung von Wachstumsfaktoren bewirkt das Einsprossen von Kapillaren aus dem Perichondrium in den mineralisierten Knorpel der dabei teilweise durch Osteoklasten abgebaut wird. Mesenchymzellen wandern aus dem Perichondrium in den Knorpel ein, entwickeln sich zu Osteoblasten und lagern Knochensubstanz auf die verbliebenen mineralisierten Knorpelsepten auf (Jerosch 2002). (Abb.: 9)

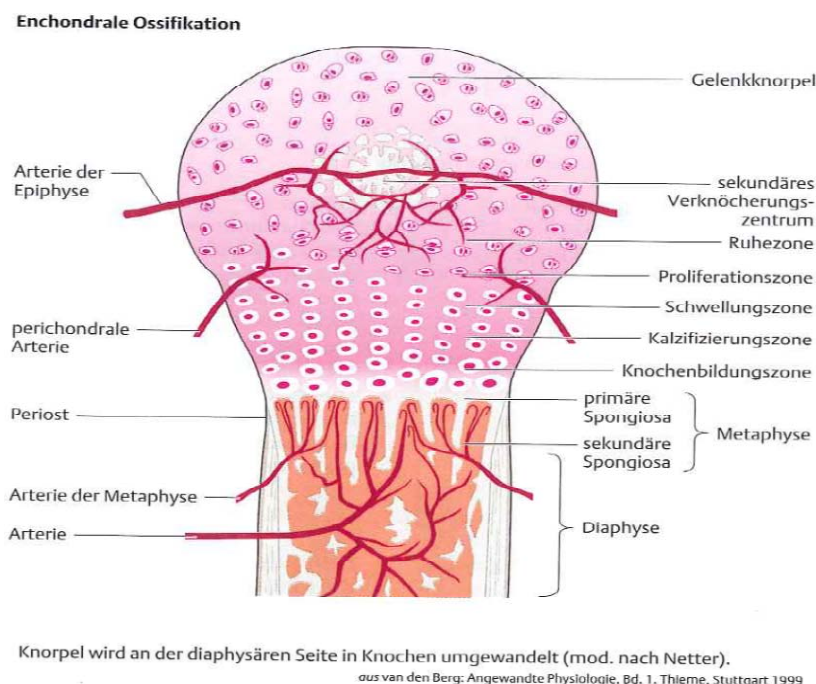


Abbildung 9: Schema der enchondralen Ossifikation eines Röhrenknochens (Jerosch., Knochen 2002)

Später bilden knochenabbauende Osteoklasten Resorptionslakunen, die von den Osteoblasten mit Knochenmatrix aufgefüllt werden. Es entsteht ein primäres Ossifikationszentrum. (Abb.: 10) Diese enchondrale Knochenneubildung breitet sich von der

Diaphysenmitte in Richtung der Knochenenden aus. In der im Zentrum des Knochens entstanden Höhle lagert sich nun blutbildendes Knochenmark ein.

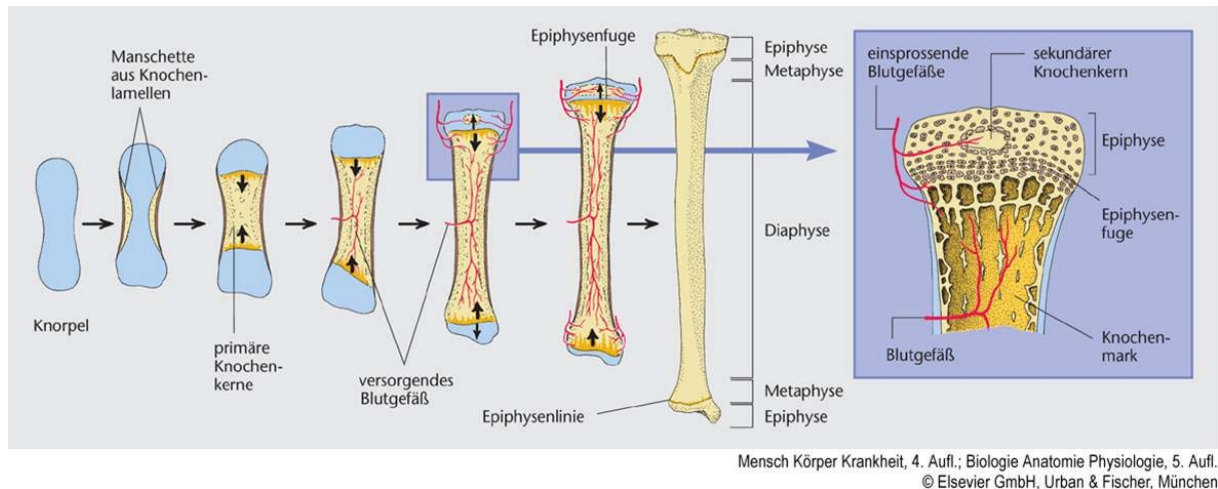


Abbildung 10 Schema der enchondralen Ossifikation. (Benninghoff, Drenckhahn, Anatomie Band 1)

Etwa ab der 32. SSW werden auch in den beiden Epiphysen Knochenkerne ausgebildet. Am Ende der Diaphyse bilden sich Epiphysenfugen (Wachstumszonen) aus, die aus hyalinem Knorpel bestehen und eine wichtige Rolle beim Längenwachstum bis zum Ende der Pubertät spielen (Dreus 1993).

Desmale oder direkte Ossifikation (Belegknochenbildung)

Bei dieser Form der Ossifikation wird Geflechtknochen direkt aus dem embryonalen Bindegewebe gebildet. Aus den Mesenchymzellen differenzieren sich Osteoblasten, welche Mukoproteine und Kollagenfasern synthetisieren, in die später Kalziumphosphat-Kristalle eingelagert werden (Wachtler 2005). Die Osteoblasten entwickeln sich zu Osteozyten, welche über Zellfortsätzen in Kontakt bleiben und die aus Geflechtknochen bestehende primäre Spongiosa bilden. Durch weiteres Anlagern von Knochengewebe werden immer mehr Knochenbälkchen gebildet, wodurch letztlich eine zusammenhängende Knochenmasse entsteht (Jerosch 2002).

Der Umbau des Geflechtknochens in Lamellenknochen erfolgt auf zwei Arten. Zum einen wird Lamellenknochen an der Oberfläche der primären Trabekel angelagert. In weiterer Folge werden diese Strukturen durch Osteoklasten abgebaut und durch Lamellenknochen ersetzt. Diese neugebildete Struktur wird auch als sekundäre Spongiosa bezeichnet.

1.1.6 Knochenwachstum

Längenwachstum

Das Längenwachstum der Röhrenknochen erfolgt in der Zone zwischen Diaphyse und Epiphyse, welche als Epiphysenfuge bezeichnet wird. Hier wächst der Knochen durch enchondrale Ossifikation in die Länge bei Erreichen des Erwachsenenalters das Wachstum endgültig abgeschlossen wird und die Wachstumsfuge verknöchert (Jerosch 2002). (Abb.: 11)

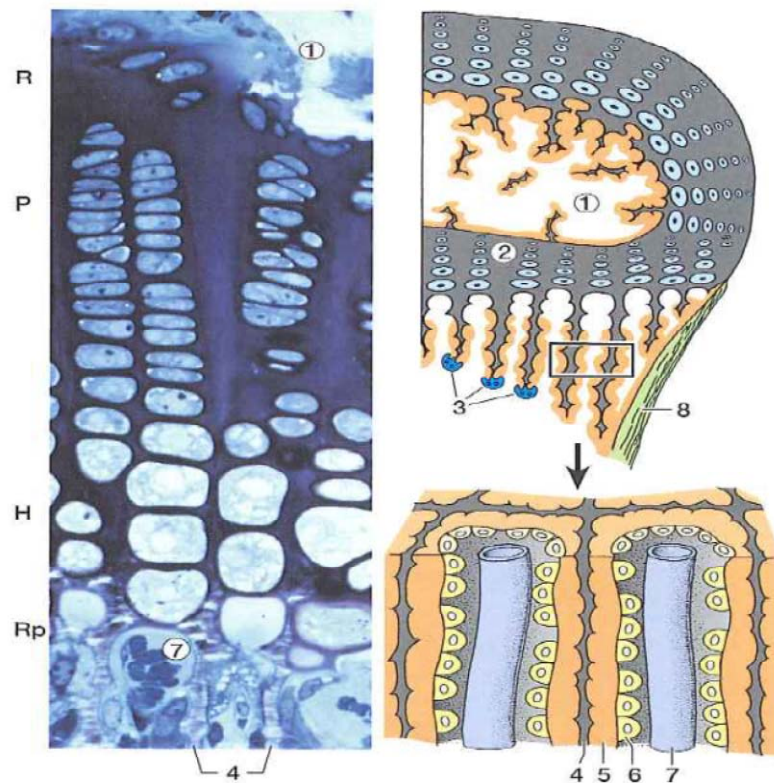


Abbildung 11 Histologischer Schnitt durch die Epiphysenfuge (links), Schema der Epiphysenfuge(rechts). 1: Epiphysenknochen, 2: Epiphysenfuge, 3: Osteoklasten, 4: verkalkte Knochensepten, 5: verkalkendes Osteoid, 6: Osteoblast, 7: Blutgefäße, 8: Periost. R: Reservezone, P: Proliferationszone, H: Hypertrophiezone, Rp: Resorptionszone (Benninghoff, Drenckhahn, Anatomie Band 1)

Die Wachstumsfuge kann in fünf Zonen unterteilt werden, wobei die erste Zone, die Reservezone (Zona reservata), direkt unter der Epiphyse liegt. Sie besteht aus hyalinem Knorpel, dessen mäßig aktive Chondrozyten sich durch ein stark ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum (ER), Mitochondrien und Vakuolen auszeichnen. Weiters sind Proteoglykane in der extrazellulären Matrix vorhanden, die die Mineralisierung verhindern.

In der darauf folgenden Zone, der Proliferationszone (Zona proliferata), herrscht eine sehr hohe Mitoserate, die unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren (PDGF, FGF) steht. Die Chondrozyten besitzen viel ER, Ribosomen und Mitochondrien. Die Zellen der Proliferationszone sind in Längsrichtung des Knochens übereinander zu Säulen aufgereiht, weshalb auch die Bezeichnung Säulenknorpel verwendet wird (Jerosch 2002). Durch die Bildung von neuen Knorpelzellen in der Proliferationszone entfernen sich die Epiphysen von der Metaphyse und der Knochen wird länger.

In der dritten Zone, der hypertrophen Zone (Zona hypertrophica) herrscht eine hohe Stoffwechselaktivität vor. Dies manifestiert sich durch Einlagerung von Glykogen in den Zellkörper und die blasige Auftreibung der Chondrozyten (Jerosch 2002). Diese Hypertrophie der Chondrozyten bewirkt ein zusätzliches Längenwachstum und bereitet die extrazelluläre Matrix auf die später folgende Mineralisation vor.

In der darauffolgenden Resorptionszone (Zona resorbens) mineralisieren die zwischen den Säulen aus blasig aufgetriebenen Knorpelzellen liegenden Septen. Vom Markraum her werden durch Osteoklasten die Zellhöhlen eröffnet und die Knorpelzellen gehen durch Apoptose zu Grunde.

Die letzte Zone ist die Ossifikationszone (Zona ossificationis), in welcher Osteoblasten aus der Metaphyse einwandern und Knochengewebe auf die mineralisierten Knorpelsepten auflagern. Durch Remodeling wird schließlich der gesamte mineralisierte Knorpel durch Knochengewebe ersetzt (Jerosch 2002). (Abb.: 12)

Die Epiphysenfuge ist nicht vaskularisiert. Die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen erfolgt durch Diffusion aus den Gefäßen an der metaphysären Seite der Wachstumsfuge. Die Gefäßversorgung des Knochens erfolgt über Kanäle, die in der Längsachse verlaufen und beinhaltet ein Netz aus Kapillaren. Die Blutversorgung spielt bei der Regulation der enchondralen Ossifikation und bei der normalen Knochenbildung eine sehr wichtige Rolle. Bei der Angiogenese des wachsenden Knochens sind auch Wachstumsfaktoren wie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) von großer Bedeutung (Cavervaro 2000; Ballock 2003). Durch das kontinuierlich und langanhaltende Ablaufen der beschriebenen Vorgänge in der Epiphysenfuge wächst der Knochen in die Länge. Wenn die Skelettreife erreicht ist, wird die Epiphysenfuge immer schmaler. Die Chondrozyten stellen ihre Proliferation schließlich vollständig ein. Die Epiphysenfuge verknöchert und verschwindet schließlich ganz (Jerosch 2002). Diese Vorgänge werden durch Hormone und Wachstumsfaktoren gesteuert (Johnson 2005).

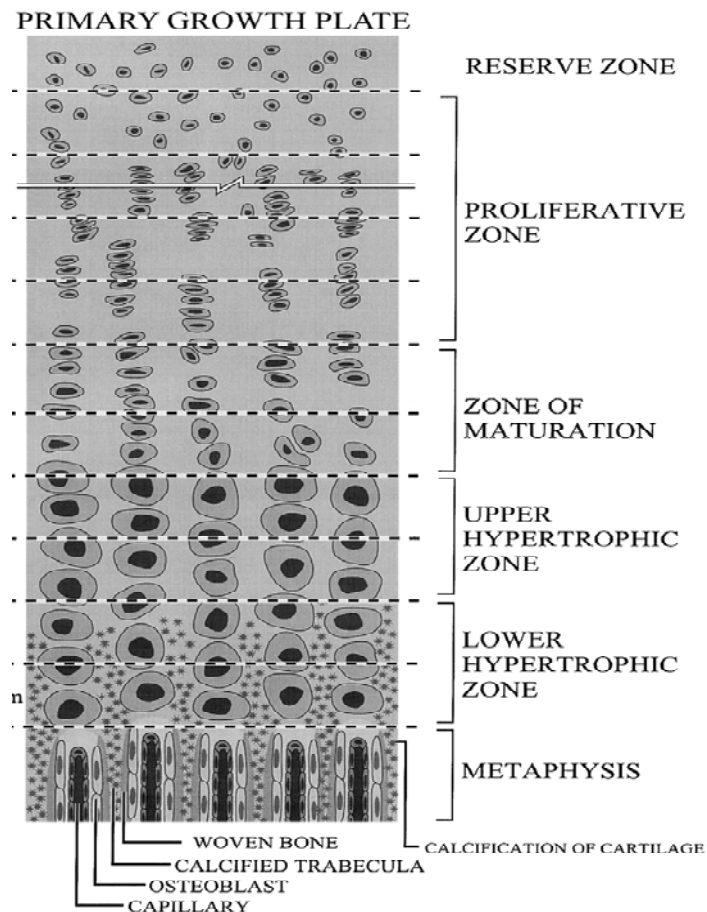


Abbildung 12: Darstellung der einzelnen Zonen der Wachstumsfuge. (Mwale F Journal of Bone and Mineral Research; 2002)

Dickenwachstum

Das Dickenwachstum erfolgt durch Knochenanlagerung an der Knochenaußenseite bei gleichzeitigem Knochenabbau durch Osteoklasten an der Innenseite aus der Richtung des Markraums. So wird die Knochenoberfläche nur nach außen verschoben und eine zu starke Dickenzunahme der Kortikalis verhindert. Im Zuge des Dickenwachstums erfolgt also auch eine Erweiterung des Markraums (Jerosch 2002). Die Vergrößerung des Durchmessers erfolgt durch die Neubildung von Knochengewebe durch das Periost, wobei keine Wachstumsfugen beteiligt sind. (Edwin et al 2003).

1.1.7 Regulation des Knochenwachstums

Aufgrund der paarig angelegten Extremitäten, der einzuhaltenden Körpersymmetrie und der festgelegten Proportionen der Skelettabschnitte, muss das Wachstum streng geregelt sein (Ballock R. T. et al., 2003). Das Knochenwachstum erfolgt über genau definierte und regulierte biologische Vorgänge. Die Verknöcherung der Knorpelmatix wird über systemisch wirkende Wachstumshormone bzw. über lokal produzierte Wachstumsfaktoren reguliert. Diese Signale werden an den Kern weitergegeben und die entsprechenden Gene werden exprimiert. Die chondrogene Differenzierung wird vom Transkriptionsfaktor Sox9 reguliert, der für die Expression von chondrozytenspezifischen Matrixproteinen und für die Bildung der Kollagenfasern von Typ II verantwortlich ist. Die Proliferation der Knorpelzellen der Epiphysenfuge wird vor allem durch eine Kaskade von drei Signalmolekülen lokal gesteuert, die direkt von den Chondrozyten der Wachstumszone synthetisiert werden. Dabei handelt es sich um das Parathormon Related Protein, Indian Hedgehog und den Wachstumsfaktor β . Dieser Faktor bestimmt mit welcher Rate die Zellen die Proliferationszone verlassen (Ballock et al., 2003).

Hormone und Vitamine

Hormone spielen eine wichtige Rolle bei der Bereitstellung von Kalzium aus dem Knochen. Hier wirken das Parathormon, aus der Glandula parathyoidea, und Calcitriol auf das Knochengewebe, um den Kalziumspiegel im Blut zu erhöhen. Calcitonin, aus den C-Zellen der Glandula thyroidea, wirkt antagonistisch, in dem es die Bereitstellung von Ca^{2+} Ionen aus dem Knochen hemmt.

Das Parathormon wirkt auch direkt auf die Osteoblasten, indem es die Osteoidsynthese herabsetzt. Es kommt zur Freisetzung von Signalstoffen, welche die Osteoklastenaktivität steigern. Daher führt eine zu hohe Konzentration von Parathormon zu einem vermehrten Knochenabbau (Zenmyo 2000).

Vitamin D3 hat einen direkten Einfluss auf Knochenwachstum und Mineralisierung. Die Calcitriolproduktion ist von Vitamin D3 abhängig, da die Vorstufe (Calcidiol) in der Leber aus Vitamin D3 gebildet wird und über die Nahrung als fettlösliches Vitamin aufgenommen werden muss. Dieses Vitamin beeinflusst indirekt die Aufnahme von Kalzium- und Phosphationen durch Steuerung der Synthese der Transportproteine (Underwood, DeLuca

1984). Calcitriol bewirkt eine bessere Knochenmineralisierung und stimuliert die Proliferation der Osteoblasten.

Vitamin C ist für den Aufbau von Kollagen von großer Bedeutung, da es als Kofaktor für die Hydroxylierung von Prolin und Lysin wirkt. Außerdem ist der Aufbau des Säulenknorpels von Vitamin C abhängig (Wolbach 1947; Robbins 1999).

Wachstumshormone und Wachstumsfaktoren

Von den zahlreichen Hormonen die während der Entwicklung des Skelettsystems von Bedeutung sind, stellen die Wachstumshormone eine wichtige Gruppe dar. Sie stimulieren das Chondrozytenwachstum, indem sie deren Anzahl und die Zellgröße positiv beeinflussen. Zahlreiche Studien mit transgenen Mäusen haben gezeigt, dass das Growth Hormone (GH) direkt auf die Epiphyse wirkt und so das Knochenwachstum anregt. Die Ergebnisse zeigten, dass GH bereits die Stammzellen beeinflusst. Diese Zellen entwickeln sich zu einem Zelltyp, der IGF-1 produziert weiter, wodurch sie autokrine oder parakrine Funktionen erlangen und auf die Proliferation der Chondrozyten Einfluss nehmen. Die dafür notwendigen GH-Rezeptoren in der Epiphyse können durch monoklonale Antikörper (AK) nachgewiesen werden (Gevers et al. 2002).

Eine weitere Hypothese über den Einfluss des IGF-1 ist die Dual-Effektor-Theorie. Sie besagt, dass GH das Längenwachstum direkt beeinflusst und die lokale Produktion es IGF-I beschleunigt indem sie die Transkription vom IGF-1 Gen stimuliert. In vitro Studien haben gezeigt, dass GH die Säulenformationen der jungen Prächondrozyten stimuliert und die Zellen der späteren Reifestadien werden ebenfalls durch IGF-1 beeinflusst. In vivo Studien haben gezeigt, dass sowohl GH als auch IGF-1 Einfluss auf das Knochenwachstum hat. GH wirkt direkt auf die Osteoblasten und IGF-1 indirekt durch endokrine Induktion (Ohlsson et al. 1998; Hunziker 1994).

Ein weiterer wichtiger Faktor ist das Bone Morphogenetic Protein (BMP). Die BMPs wirken an multipotenten Zellen und können mesenchymale Stammzellen, mittels Transkriptionsrezeptoren zu Osteoblasten umwandeln. Sie stammen aus der Transforming-Growth-Factor- β -Familie und werden lokal sezerniert (Jerosch 2002). Die Transforming-Growth-Factors- β 1 – β 5 (TGF- β) sind Polypeptid-Wachstumsfaktoren mit verschiedenen Wirkungen, wie zum Beispiel die Regulation und die Differenzierung von mesenchymalen Progenitorzellen in Chondroblasten und Osteoblasten (Celeste et al. 1990; Szweras 2002).

1.2.Harris Lines

1.2.1. Geschichte und Erstbeschreibung

Transversale Linien im Metaphysenbereich von Langknochen wurden bereits im späten 19. Jahrhundert im Rahmen von verschiedenen klinischen und experimentellen Studien beschrieben und traten bei Rachitis gehäuft auf. Henry Albert Harris war der Erste, der eine Verbindung zwischen diesen röntgenologisch sichtbaren Linien und der Todesursache herstellte und die ersten systematischen Untersuchungen dieser Strukturen am Anfang des 20. Jahrhunderts durchführte (Piontek et al. 2001). Harris korrelierte das Auftreten dieser Linien mit auf Grabsteinen verzeichneten Todesursachen und schloss daraus, dass Krankheiten für ihre Entstehung verantwortlich sein müssten (Harris 1931). Er bezeichnete sie als „lines of cessation of growth“. Später wurden diese, im Röntgenbild nachweisbaren Linien aufgrund seiner bahnbrechenden Studien nach ihm benannt, und werden bis heute als „Harris Lines“ (HL) bezeichnet. Er beschrieb schon in diesen frühen Studien, dass diese Linien unterschiedliche Dicken aufweisen und zur Markhöhle hin zarter werden (Piontek et al. 2001). Sie treten symmetrisch am Skelett auf und kommen an schneller wachsenden Epiphysen des Knochens häufiger vor als an solchen mit geringerer Wachstumsgeschwindigkeit (Garn 1969). Wobei in der linken Körperhälfte die HL etwas häufiger zu finden sind als in der rechten. Dies belegten Studien an der Ulna sehr eindeutig (Hughes et al. 1996).

1.2.2. Vorkommen von Harris Lines im Skelett

HL verlaufen horizontal und im rechten Winkel zu den sonst überwiegend longitudinal orientierten trabekulären Struktur des Knochens und sind parallel zur Gelenksfläche ausgerichtet (Ameen et al. 2005). An beiden Enden des Röhrenknochens, direkt unterhalb der Wachstumsfugen kommt es zu einer Verdichtung des Knochens, die im Röntgenbild als Aufhellungslinie zu erkennen ist (Hughes et al. 1996). Jede Wachstumsverzögerung hinterlässt einen solchen Marker im Knochen, der im Röntgenbild als HL erkennbar ist (González-Reimer et al. 2007). (Abb.: 13)

HL kommen nicht überall im Körper in gleicher Häufigkeit vor (Kühl 1980), hauptsächlich sind sie in Diaphysen (Metaphyse) von Röhrenknochen zu finden (Ameen et al. 2005). Am

häufigsten treten sie in der distalen Tibia auf, gefolgt von der proximalen Tibia (Kühl 1980). In der oberen Extremität kommen HL vor allem im Radius vor, wobei die Linien am proximalen Ende häufiger zu finden sind als am distalen. Interessanter Weise findet man HL nie am proximalen Ende von Femur und Humerus. Bei juvenilen Knochen kann man eine größere Anzahl von HL im Femur nachweisen als in der Tibia, dies im Gegensatz zu adulten Knochen wo das Verhältnis umgekehrt ist. Auch in der Fibula sind bei juvenilen Knochen mehr HL zu finden und sie zeigt oft kräftiger ausgeprägte Linien als andere Knochen. Zarte HL sind generell häufiger zu finden, als stark ausgeprägte. An der oberen Extremität stellen sich kaum stark ausgeprägte Linien dar.

Durch Stresssituationen wird das Längenwachstum in der Epiphyse verzögert und nach Beendigung dieses Stresses wieder fortgesetzt (Hughes et al., 1996).

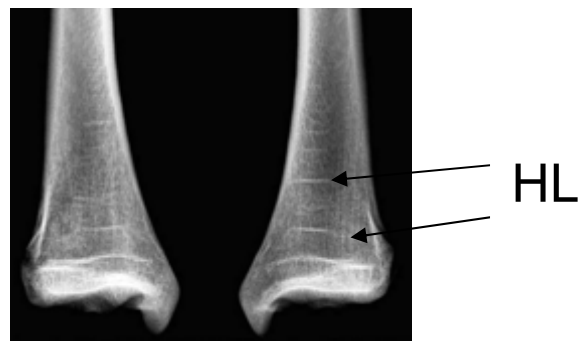


Abbildung 13: Röntgenbild der distalen Tibia mit Harris Lines. (Villarin; The journal of continuing medical education in radiology; 2009)

Kommt es nun zu einer Stresssituation, verlangsamt sich das Wachstum und die Dicke der Epiphysenfuge nimmt zu Beginn um die Hälfte ab. HL kommen durch Störungen des Knorpelwachstums zustande, sowohl die Proliferation als auch die Zellreifung sind betroffen. Durch die Stresssituation kommt es zu einer Hemmung der Growth Hormone-Somatomedin⁶ Achse und einer Störung des Gleichgewichts der chondrometaphysären Verbindungen, sowie der Angiogenese. Aufgrund dieser Störung sollen die osteogenetischen Zellen durch Kapillaren tiefer in den Knorpel transportiert werden (Grolleau-Raoux et al. 1997). Die Knorpelzellen stellen ihre Aktivität ein, die Zone des hypertrophen Knorpels wird für Kapillaren undurchdringlich und Osteoblastenvorläuferzellen können nicht mehr in den knorpeligen Teil der Wachstumsfuge eindringen. Da die Osteoblasten aber weiterarbeiten und bilden sie eine Knochenschicht entlang der undurchdringlichen Grenze unter der

⁶ Somatomedin ist ein Wachstumshormon.

Wachstumszone bis letztlich auch ihre Aktivität eingestellt wird. Diese Schicht wird auch „Erste Schicht“ bezeichnet und ist der Startpunkt der HL (Kühl 1980).

Wenn die Stress auslösende Situation überwunden ist und wieder normale Ernährungsbedingungen vorherrschen, nehmen die Knorpelzellen wieder ihre Funktion auf. Diese Zellen beginnen mit einem langsamen Wachstum, das später in einen starken Peak übergeht. Die Wachstumszone verdickt sich stärker als bei normalem Wachstum. Nach 48 Stunden nehmen auch die Osteoblasten wieder ihre Funktion auf (Kühl 1980). Wenn diese Zellen nun mit der Knorpelmatrix in Berührung kommen, bilden sie einen Lamellenknochen aus, der sich in seinem Aufbau von dem umgebenden Knochenmaterial unterscheidet (Grolleau-Raoux et al., 1997). Diese Knochenschicht wird „Zweite Schicht“ genannt (Kühl 1980).

In weiterer Folge wird die undurchdringliche Schicht an der Basis der Wachstumsfuge wieder für Kapillaren und Osteoblasten durchlässig und die Dicke der Epiphysenfuge geht auf das normale Maß zurück. Nun ist auch das Dickenwachstum der HL abgeschlossen. Durch das Weiterwachsen des Knochens, „wandert“ die HL den Schaft entlang, und erst jetzt kann sie im Röntgenbild beobachtet werden (Kühl 1980).

1.2.3 Alter des Individuums beim Auftreten der Harris Lines

Bei Knochen von Kindern und Jugendlichen findet sich eine größere Anzahl HL als bei Erwachsenen, da sie im Laufe der Zeit wieder abgebaut werden (Piontek et al. 2001). Daher kommen Knochen ohne HL bei älteren Individuen häufiger vor als bei jüngeren (Grolleau Raoix et al. 1997). Durch die zeitlebens andauernden Remodelingvorgänge in der Spongiosa, wird immer mehr des ursprünglich in den Harris Lines vorhandenen Knochengewebes durch neues, räumlich anders angeordnetes ersetzt (Mays et al. 1995). Weiters sind adulte Individuen weniger anfällig für Stressfaktoren (Piontek et al. 2001).

In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben darüber in welchem Alter HL gehäuft auftreten, im Großen und Ganzen kann man aber von Folgendem ausgehen. Vom 2. – 3., vom 5. – 6. und vom 11. – 13. Lebensjahr gibt es jeweils Peaks der Häufigkeit des Auftretens der HL (Hummert et al. 1985; Alfonso et al. 2005; Uysal et al. 2006). W. A. Marshall et al. haben gezeigt, dass im Radius von Kindern zwischen 4 und 10 Jahren die meisten HL in einem Abstand zwischen 1mm und 10mm vom Gelenksspalt zu finden sind (Marshall et al. 1966).

Die HL werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten in verschiedenen Knochen gebildet. So treten die meisten Linien am distalen Femur und am proximalen Radius gehäuft vor dem 5. Lebensjahr auf. Die meisten HL an der distalen Tibia entstehen hingegen nach dem 13. Lebensjahr (Hughes et al. 1996).

In Skeletten von erwachsenen Individuen, fand man die größte Anzahl von HL bei Personen, die im Alter von 25 – 50 Jahren starben. Die geringste Anzahl bei denen, die nach dem 50. Lebensjahr starben (Hughes et al. 1996). Durch den ständigen Umbau des Knochens kommt es im Laufe des Lebens zum Abbau der HL, wobei die früher entstandenen HL zuerst umgebaut werden (Papageorgopoulou et al. 2011). Dieser Resorptionsprozess ist abhängig von dem Mineralisationsstatus des Knochens und der Dicke der HL (Piontek et al. 2001). Die meisten HL, die im Knochen gefunden wurden, stammen aus den letzten 4 Jahren des Knochenwachstums (Papageorgopoulou et al. 2011).

Auch das Geschlecht spielt eine wichtige Rolle, für die Häufigkeit des Auftretens von HL, so findet man tendenziell bei Knaben mehr HL als bei Mädchen, wo deren Bildung auch in einem früheren Lebensalter beginnt. Bei Mädchen bleiben sie aber länger erhalten (Ginhart et al. 1969). Die Pubertät, und daher der Einfluss bestimmter Hormone, spielt bei den geschlechtlichen Unterschieden eine entscheidende Rolle (Piontek et al. 2011).

1.2.4 Ursachen für die Ausbildung von Harris Lines

HL entstehen durch metabolische Mangelzustände und hinterlassen dauerhafte Spuren im Knochen, die ein Indikator für Wachstumsstörungen sind (Piontek et al. 2001). Studien haben gezeigt, dass eine Unterbrechung des Wachstums viele Ursachen haben kann (Hughes et al. 1996). Die Hauptursachen für das Auftreten von HL sind neben Infektionskrankheiten und hormonellen Störungen, Proteinmangel und ein Unterversorgung mit Vitamin A. Es kommt es zu einer Schwächung des gesamten Organismus und des Immunsystems, was zu einem vermehrten Auftreten von HL führt. Dies wurde in verschiedenen Tierexperimenten untersucht, die eine Korrelation zwischen Dicke und Anzahl der HL und der körperlichen Erschöpfung untersuchten (Platt et al. 1962).

Krankheiten

Marshall wies nach, dass sowohl Krankheiten als auch verschiedene Arten von Schutzimpfungen mit dem Auftreten von HL in Verbindung gebracht werden können (Marshall 1966).

Die Ursachen von HL können akute Krankheiten, z.B.: Infektionen der oberen und unteren Atemwege (Pneumonie), Keuchhusten, Masern, Windpocken, Diabetes mellitus (Ameen et al. 2005), sowie die Aufnahme von Giften, wie Blei sein. Während normale Erkältungskrankheiten keine HL hervorrufen können, spielen schwere Infektionskrankheiten eine sehr große Rolle und haben die Ausbildung von HL zur Folge. Im Gegensatz zu anderen Publikationen behauptet (Kühl 1980), dass mentale Erkrankungen und Krankheiten der Mutter während der Schwangerschaft, sowie intrauterine Infektionen zur Bildung von HL im fetalen Knochen führen können.

Lebensbedingungen

Nicht nur Krankheiten, sondern auch schlechte Lebensbedingungen und Ernährung sowie unzureichende medizinische Versorgung verursachen ein vermehrtes Auftreten von HL (Ameen et al. 2005). Die gegebenen Umweltbedingungen, sowie der soziokulturelle Druck und die individuellen Abwehrkräfte entscheiden über das Ausmaß des biologischen Stressses und somit über das Vorkommen von HL (Marfart 2009). Es kommt zu einer höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrate, was durch Studien an historischen Populationen nachgewiesen werden konnte (Armeen et al. 2005).

Protein- und Mineralstoffmangel

Stehen nicht genug Kalzium- und Phosphatsalze zur Mineralisierung des Knochengewebes oder zu wenig Aminosäuren für die Proteinsynthese zur Verfügung, was durch eine energie-, protein- und mineralstoffarme Kost ausgelöst werden kann, so wirkt dies als starker Stressfaktor und als Auslöser für das Auftreten von HL (Mc.Ewan 2005).

In Tierversuchsstudien an Ratten (Park E. 1953) und Schweinen (Platt et al. 1962) wurde gezeigt, dass die Ernährung eine wichtige Rolle bei der Bildung von HL spielt. Die Tiere wurden einer vitamin- und proteinarmen Diät ausgesetzt. In der Studie von Platt et al. wurden drei Gruppen von Ferkeln untersucht, die mit unterschiedlichen Proteinnengen

ernährt wurden. Es wurde gezeigt, dass Fehlernährung einen großen Einfluss auf den Gesundheitszustand der Ferkel hatte. Dies erlaubt auch Rückschlüsse auf den Menschen, da dieser ähnlichen Entwicklungsabläufen unterliegt (Platt et al. 1962).

Es kommt zu Gewichtsverlust durch Muskelatrophie, zu einer Verringerung des Längenwachstums des Knochens und zur Resorption des Knorpels.

Weiters stellte man fest, dass der Mineralgehalt des Knochens verringert war und die Trabekelstrukturen unter dem Knorpel einen Knochenschwund zeigten, wobei sich auch HL in der Metaphyse entwickelten. Die Studien von Park E. et al. und Platt B. S. et al. haben gezeigt, dass das Knochenwachstum der Langknochen verlangsamt war und es in den Metaphysen zur Ausbildung von transversale Linien kam. Weiters konnte auch eine Reduktion des Mineralgehaltes des Knochens und daraus folgend eine Osteoporose im gesamten Körper festgestellt werden. Histologische Untersuchungen zeigten, dass die Osteoblastenaktivität und die Proliferation und Reifung des Knorpels herabgesetzt waren, während die Osteoklasten nur wenig beeinträchtigt waren. Auch ein Zusatz von Kalzium zur proteinarmen Ernährung hatte keinen Effekt auf die Knochenqualität. Der Proteinmangel wirkte sich nicht nur negativ auf die Röhrenknochen, sondern auch auf das übrige Skelett aus. Eine Reduktion des gesamten Schädelknochens und der Zähne, sowie eine Verkleinerung der Wirbelkörper konnte beobachtet werden. (Par et al. 1953; Platt et al. 1962).

Bei Wiederherstellung einer ausreichenden, nährstoffreichen Ernährung kam es wieder zu einem Anstieg des Körpergewichts, und der Knochen nahm sein Wachstum wieder auf (Park et al. 1953; Platt et al. 1962). Es gibt keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von HL und der Länge des Femurs, da durch Kompensationsmechanismen die Wachstumsverzögerung wieder eingeholt wird. Die Kortikalisdicke ist nicht betroffen (Mays 1994).

Vitaminmangel

Wolbach stellte bereits Mitte der 1940er Jahren fest, dass Vitamine einen wichtigen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben. Drei Vitamine wirken direkt auf das Knochenwachstum ein. Vitamin A und Vitamin D sind notwendig für die normale Aktivität des Epiphysenknorpels, Vitamin C hat eine mehr allgemeine Wirkung auf kollagene Strukturen. Vitamin A Mangel führt zur Unterdrückung der Epiphysen-Knorpelzellenproliferation, was eine Störung des enchondralen Knochenwachstums zur Folge hat. Vitamin A hat Einfluss auf

den Knochenaufbau des gesamten Skeletts und auch auf das Wachstum des Knochens (Wolbach et al. 1974).

Auch das fettlösliche Vitamin E ist wichtig für den Erhalt der physiologischen Knochenmorphologie, was in einer Studie mit Hühnern von Xu H. et al gezeigt wurde. Es beeinflusst die Entwicklung des Epiphysenknorpels und die Trabekelstruktur des Knochens. Vitamin E spielt eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Zellmembranfunktionen und hat einen Effekt auf die Arachinsäurekonzentration im Knochen. Arachinsäure ist eine höhere gesättigte Fettsäure ($C_{20}H_{40}O_2$), die in Erdnüssen, Sonnenblumen und Sojaöl vorkommt. Sie hat eine wesentliche Bedeutung für die Zellmembranstruktur. Vitamin E spielt eine Rolle bei der Knochenmineralisation und der Knochenformation und ist wichtig für den geordneten Ablauf während der enchondralen Ossifikation und der Knochenumbildung (XU et al. 1995).

Alkoholmissbrauch

Alkoholmissbrauch bewirkt bei Heranwachsenden beider Geschlechter eine Verzögerung des Knochenwachstums. Ethanol hat einen direkten Einfluss auf die Osteoblastenproliferation, den Osteokalzinspiegel und verändert die Genexpression der Osteoblasten. Hier sind sowohl Kollagene als auch nichtkollagene Matrixproteine betroffen. Der schädliche Einfluss von Alkohol zeigt sich auch durch eine Reduktion des Knochenumsatzes und der Knochen(mineral)dichte (Wezeman et al. 2000; Turner et al. 2001). Das Auftreten von HL bei chronischem Alkoholmissbrauch während des Knochenwachstums ist hoch signifikant erhöht und unabhängig von den Einflüssen durch Hunger oder Krankheit. Hier kommt es zu einer Dysbalance zwischen Knochensynthese und Knochenresorption.

Alkoholkonsum während der Wachstumsphase kann nicht nur zum Auftreten von HL führen, sondern auch zu einer verminderten Körpergröße. Hier sind Männer häufiger betroffen als Frauen, da sie früher mit dem Alkoholkonsum beginnen (González-Reimers et al. 1993, 2007).

Genetische Faktoren

Harris (1931) fand heraus, dass nicht die Art des einwirkenden Stress die wichtigste Ursache für die Ausbildung der HL darstellt, sondern die Dauer der Wachstumsverlangsamung. Seine Theorie wurde auch später durch Folgestudien bestätigt. Bei einer Studie von Sonntag

und Comstock (1938) mit eineiigen Drillingen zeigte sich, dass es keine genetische Prädisposition für die Ausbildung von HL gibt. Die Drillinge zeigten eine unterschiedliche Anzahl von HL, obwohl sie den gleichen Lebensbedingungen ausgesetzt waren. Auch ist die Anzahl der HL kein Indikator für die Anzahl der durchgemachten Krankheiten (Hughes et al. 1996).

1.2.5. Das Auftreten von Harris Lines in historischen Populationen

Veränderungen des Klimas und der Lebensbedingungen

Es gibt einen engen Zusammenhang zwischen Knochenwachstum, Lebensbedingungen und Ernährung. Schon in sehr alten Skeletten, wie ägyptischen Mumien oder in 4000 – 6000 Jahre alten Funden von australischen Aborigines, wurden HL in großer Zahl entdeckt. Bei quantifizierenden Untersuchungen der HL zeigte sich, dass deren Anzahl innerhalb einer Population stark schwankt. In agrarischen Gesellschaften können Ernteaufschläge und dadurch hervorgerufene Hungerperioden die Ursache für ein vermehrtes Auftreten von HL sein. Ein geringeres Vorkommen von HL kann einen Indikator für das Vorhandensein gesünderer Lebensbedingungen darstellen (Hughes et al. 1996).

Im Vergleich von historischen Populationen zu heute lebenden Populationen spielen nicht nur die unvorteilhaften Lebensumstände, sondern auch die unzureichende medizinische Versorgung eine Rolle bei der vermehrten Bildung von HL (Armeen et al. 2005). Unterschiede zeigen sich auch in den von Marfart et al. vergleichend untersuchten Jahrhunderten. Hier war das Vorkommen von HL im 16. – 17. Jahrhundert geringer als zwischen dem 11 und dem 13. Jahrhundert (Marfart et al. 2009).

Klimatische Bedingungen und ihre Auswirkung auf verschiedener historischen Populationen

Nach der letzten großer Eiszeit wurde das Klima trockener und milder. Das Sinken des Grundwasserspiegels machte eine Bewässerung der bebaubaren Flächen erforderlich. Die Bevölkerung siedelte an Flüssen und Seen (Behringer 2011), daher waren Schaf- und Rinderzucht vorherrschend. Somit war eine proteinreiche Ernährung durch Fleisch und Milchprodukte gewährleistet (Kühl 1980). Weiters kam es auf Grund von verbesserten Werkzeugen zu einer Erleichterung des Alltagslebens. Handel und Bergbau wurden ausgebaut, was zu einer Spezialisierung der handwerklichen Berufe führte (Behringer 2011).

Ausgrabungen in England zeigten, dass die Lebensbedingungen im Bronzezeitalter (2000 – 600 vor Chr.) besser gewesen sein mussten als im Mittelalter (6. – 15. Jahrhundert). In einer Ausgrabung bei Dorset wurden Knochen aus der Bronzezeit gefunden, von denen eine große Anzahl keine HL zeigten (Kühl 1980).

Im Gegensatz dazu wurden bei einer Ausgrabung in Norfolk, die aus einer späteren Epoche stammt (Mittelalter), kaum Knochen ohne HL gefunden. In dieser Region herrschte ein feuchtes Klima, das die Lebensbedingungen verschlechterte (Kühl 1980). Es kam zu einem extremen Temperatursturz um durchschnittlich 1-2°, die Regenmenge nahm zu und auch die Schneefallgrenze sank. Die in der Bronzezeit genutzten Siedlungsplätze an Flüssen und Seen waren unbewohnbar geworden. Die Folgen waren eine große Migrationswelle und die Verschiebung der Handelswege und der Siedlungsräume. Außerdem mussten auch robustere, aber ertragsärmere Getreidesorten, wie Hafer und Roggen, angebaut werden (Behringer 2011). Das zeigt, dass das Klima eine wichtige Rolle bezüglich der Ernährung, Lebensbedingungen, dem Auftreten von Krankheiten und der Mortalitätsrate spielt (Kühl 1980).

Auch die Studie von McHenry aus dem Jahr 2005 über prähistorische kalifornische Indianer, die drei aufeinanderfolgende kulturelle Epochen umfasst, zeigt, dass die Ernährungssituation eine große Rolle bei der Entstehung von HL spielt. Diese einzelnen Zeitabschnitte waren die frühe Periode (900 v. Chr.), die mittlere Periode (600 – 1000 n. Chr.) und die späte Periode (1476 – 1534). Es zeigte sich, dass bei den untersuchten Femora die Anzahl der HL von der frühen bis zur späten Periode abnahm. Die Indianer waren zuerst Fischer, später wurde die Ernährung durch Früchte, Beeren und Eicheln ergänzt. Die Nahrungsmittel wurden in der Folge auch haltbar gemacht und standen das ganze Jahr zur Verfügung. Durch die Verbesserung der Jagdtechniken und der Lager- und Aufbewahrungsmöglichkeiten von Lebensmitteln kam es in weiterer Folge auch zur Verbesserung der Nährstoffversorgung der Bevölkerung und damit verbunden zur Verringerung der HL. McHenry schloss daraus, dass nicht nur das Auftreten von Krankheiten, sondern auch eine schlechte Ernährungssituation für eine höhere Anzahl von HL verantwortlich sind (McHenry 2005).

Ziel der vorliegenden Studie war es, auf MikroCT-Scans basierende morphometrische Messungen an Harris Lines der Tibiae und Femora einer historischen Population durchzuführen, um die Kenntnisse über diese Strukturen zu erweitern und Grundlageninformationen für deren Interpretation zur Verfügung zu stellen.

2. Material und Methoden

Herkunft der untersuchten Knochen

Die untersuchten Knochen stammen aus Gaaden bei Wien und wurden im Rahmen einer archäologischen Ausgrabung geborgen. Sie wurden zum einen Teil im Inneren und zum anderen Teil außerhalb der Kirche in deren unmittelbarer Umgebung ausgegraben. Gaaden liegt im Wienerwald am Ufer des Mödlingbaches und an der Westseite des Anningergebirges. Diese Gegend wurde schon vor den Römern von den Illyrern besiedelt und erlangte durch den Markgrafen Leopold III (1073-1136) aus dem Hause der Babenberger schriftliche Erwähnung. Gaaden war ein wichtiger Verkehrsknotenpunkt, einerseits in Richtung der Wachau und andererseits befanden sich zwei Brücken über den Mödlingbach nach Alland und ins Triestingtal. Es liegt außerdem an der Wallfahrtsstrecke nach Mariazell (Grill 1980).

Die Knochen wurden im Zuge von Umbau- und Renovierungsarbeiten der Kirche und des umgebenden Kirchhofs archäologisch ausgegraben. Sie stammen aus der Epoche des Barock (1575 – 1770). In dieser Zeit verdienten die Einwohner von Gaaden ihren Lebensunterhalt hauptsächlich in den umliegenden Kalkbrennereien (Reichenthaler et al. 1988).

In die Analyse wurden alle subadulten Individuen die bei dieser archäologischen Ausgrabung gefunden worden und von denen Femora oder Tibiae erhalten geblieben waren einbezogen. Die Bestimmung des Sterbealters (Ubelaker 1978, Schmid und Künle 1958) und der Körperhöhe (Schmid und Künle 1958) der Individuen erfolgte im Rahmen einer anthropologischen Auswertung, die von Mag. Stefan Tangl durchgeführt wurde. Diese Befunde wurden bisher noch nicht veröffentlicht.

Es wurden 58 Knochen aus Gaaden röntgenologisch untersucht, wobei es sich um 21 rechte und 13 linke Femora und 9 rechte und 15 linke Tibiae handelt. Es stammten 21 Knochen aus dem Inneren der Kirche (gekennzeichnet mit einem K als Suffix nach der Grabnummer) und 35 wurden außerhalb der Kirche ausgegraben, bei 2 Knochen konnte keine genaue Ortsangabe gefunden werden. (Tabelle 1)

Das Altersspektrum reichte von Neonatus bis Spätjuvenil.

Tabelle 1: Liste der für die röntgenologische Voruntersuchung verwendeten Knochen.

	Femur re	Femur li	Tibia re	Tibia li
Gaaden	21	13	9	15
Kirche	11	2	3	5
Kirchhof	9	11	5	10
nicht zuordenbar	1	0	1	0

Röntgenuntersuchung:

Zuerst wurden Röntgenbilder der oben angeführten Knochen angefertigt. Die dazu benötigte Röntgenstrahlung wurde mit einem Heliodent plus Sirona 7mA DC erzeugt. Das Aufnahmemedium war ein Speicherfoliensystem von Fujifilm FCR XR-1. Die Hardcopies wurden mit einem Kodak Dryview Laserimager 8900 angefertigt. Die Darstellung erfolgte in natürlicher Größe.

Die Knochen wurden auf der Röntgenkassette in anterior-posteriorer (ap) Ausrichtung platziert und mit einem Film-Folienabstand (FFA) von 160 cm wurde dann das Röntgenbild angefertigt. Es wurden alle Aufnahmen mit 60 Kilovolt (kV) Spannung durchgeführt. Die Belichtungszeit betrug bei Knochen im Altern von 0-3 Monaten von 0,016 Sekunden und bei älteren Knochen 0,02 Sekunden. (Tabelle 2)

Diese Werte wurden durch vorangegangene Probeschüsse ermittelt.

Tabelle 2: Zuordnung, Alter, geschätzte Körperhöhe und verwendete Röntgenparameter

Ausgrabungs- stelle	Grab- nummer	Alter (in Jahren)			Körper- höhe (cm)	Körper- stelle	Seite	Röntgen- parameter
Gaaden/Kirche	2	0	-	0,15	53	Femur 1	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirche	2 Streufund	0	-	0,15	53	Femur 2	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirche	2	0	-	0,15	53	Tibia	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirche	12	3	-	5	99	Femur	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	12	3	-	5	99	Tibia	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	17	1,5	-	2,5	81	Femur	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	17	1,5	-	2,5	81	Tibia	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	24	3	-	4	99	Femur	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	30	6	-	8	113	Femur	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	30	6	-	8	113	Tibia	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	31	11	-	13	139	Femur	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	37	0	-	0,25	52	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirche	49	0	-	0,25	56	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirche	49	0	-	0,25	56	Tibia	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirche	52	7	-	8	113	Femur	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	53	0,5	-	2	72	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirche	54	2	-	3	75	Tibia	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	54B	0	-	0,5	51	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirche	55	1	-	2	78	Femur	rechts	60kV/0,2s

Ausgrabungs- stelle	Grab- nummer	Alter (in Jahren)			Körper- höhe (cm)	Körper- stelle	Seite	Röntgenpara- meter
Gaaden/Kirche	55	1	-	2	78	Tibia	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirche	144A	0	-	0,25	55	Tibia	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	6	9	-	11	131	Tibia	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	6	9	-	11	131	Tibia	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	7	0	-	0,25	51	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	7	0	-	0,25	51	Tibia	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	39	15	-	18	164	Femur	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	47A	0	-	0,25	51	Tibia	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	58	0	-	0,25	50	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	58	0	-	0,25	50	Tibia	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	58	0	-	0,25	50	Femur	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	58	0	-	0,25	50	Tibia	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	64	2	-	3	84	Femur	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	64	2	-	3	84	Tibia	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	68A	0	-	0,25	68	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	69	5	-	6	104	Femur	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	78	12	-	15	146	Femur	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	80	8	-	10	127	Femur	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	80	8	-	10	127	Tibia	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	81	0,5	-	2	70	Femur	links	60kV/0,16s

Ausgrabungs- stelle	Grab- nummer	Alter (in Jahren)			Körper- höhe (cm)	Körper- stelle	Seite	Röntgenpara- meter
Gaaden/Kirchhof	81	0,5	-	2	70	Tibia	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	86	0,5	-	2	69	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	86	0,5	-	2	69	Tibia	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	113	0	-	0,25	58	Tibia	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	119/1	0	-	0,25	51	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	119/1	0	-	0,25	51	Femur	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	119/1	0	-	0,25	51	Tibia	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	135A	5	-	7	110	Femur	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	135A	5	-	7	110	Tibia	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	138	5	-	7	111	Femur	rechts	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	147	19	-	21	166	Femur	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	147	19	-	21	166	Tibia	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	154/1	0	-	0,25	48	Femur	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	158	15	-	17	156	Femur	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	158	15	-	17	156	Tibia	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	161	15	-	16	135	Femur	links	60kV/0,2s
Gaaden/Kirchhof	166	0	-	0,25	52	Femur	rechts	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	166	0	-	0,25	52	Femur	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	166	0	-	0,25	52	Tibia	links	60kV/0,16s
Gaaden/Kirchhof	171	0	-	0,25	54	Femur	rechts	60kV/0,16s

Microcomputertomographie (μ CT):

Es wurden einzelne Knochen für die μ CT Untersuchung ausgewählt, die im Röntgenbild eine oder mehrere deutliche HL zeigten. Folgende Knochen wurden einem mikrocomputertomographischen Scan unterzogen.

Tabelle 3: Liste der für die mikroradiographische Analyse ausgewählten Tibiae und Femora, nach Sterbealter geordnet:

Ausgrabungs- stelle	Grab- nummer	Alter (in Jahren)			untersuchte Region	Seite
Gaaden/Kirchhof	81	0,5	-	2	Femur	links
Gaaden/Kirchhof	86	0,5	-	2	Tibia	rechts
Gaaden/Kirche	17	1,5	-	2,5	Tibia	links
Gaaden/Kirche	17	1,5	-	2,5	Femur	rechts
Gaaden/Kirche	54	2	-	3	Tibia	links
Gaaden/Kirchhof	64	2	-	3	Tibia	rechts
Gaaden/Kirchhof	64	2	-	3	Femur	links
Gaaden/Kirche	12	3	-	5	Tibia	rechts
Gaaden/Kirche	12	3	-	5	Femur	rechts

Die Auswahl beschränkte sich auf sehr Junge Individuen die alle der Altersklasse Infans I angehörten. Dies hatte vor allem technische und organisatorische Gründe. Der zur Verfügung stehende μ CT Scanner erlaubt nur die Aufnahme relativ kleiner Objekte. Knochen von älteren und damit größeren Individuen hätten deshalb zersägt und die entstehenden Teilstücke separat gescannt werden müssen. Dadurch wäre unweigerlich ein Teil der Harris Line zerstört worden. Das verwendete Sample ist somit auf ein relativ enges Altersspektrum beschränkt dafür aber sehr homogen.

Die μ CT Scans wurden mittels Siemens Inveon Scanner und der Scanner-Software „Inveon Acquisition Workplace, Version 1.5.0.28“ (Siemens Medical Solutions, Knoxville, USA) in den Räumlichkeiten der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

Es wurde zuerst ein Übersichtsscan (low resolution) mit folgenden Parametern durchgeführt:

Voltage: 80 kV
Current: 500 μ A
Exposure Time: 1100 ms
Settle Time: 1000 ms
Binning: 2
Effektive Pixel Size: 52,62 μ m
Totale Rotation: 360°
Rotation Steps: 360

Für die danach durchgeführten high-resolutions scans wurden folgende Einstellungen gewählt:

Voltage: 80 kV
Current: 500 μ A
Exposure Time: 4000 ms
Settle Time: 2000 ms
Binning: 1
Effektive Pixel Size: 13,69 μ m
Total Rotations: 360°
Rotation Steps: 360

Bei der anschließenden Rekonstruktion wurden folgende Einstellungen gewählt:

Downsample Faktor: 1
Interpolation: Bilinear
Reconstructin Filter: Sheep-Logan

Für die Weiterbearbeitung wurden die gewonnen Datensätzen mit der Software „Inveon Research Workplace Version 3.0“ (Siemens Medical Solutions, Knoxville, USA) in das DICOM Format exportiert.

Die Datensätze der μ CT Scans wurden daraufhin mit dem Programm Amira® 5.4.5 weiterbearbeitet. Amira® wurde dafür benutzt eine manuelle Segmentierung der Harris Line Region durchzuführen. Dies bedeutet, dass derjenige Anteil des dreidimensionalen Bilderraumes der die horizontal verlaufenden Trabekel der Harris Line tatsächlich enthielt, manuell ausgewählt wurde, während der Rest des Datensatzes von der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen blieb.

Zuerst wurden jede zwanzigste frontale Schnittebenen des Gesamtscans für die manuelle Bearbeitung ausgewählt. Durch manuelle Segmentierung wurde dann, mit den in Amira zur Verfügung stehenden Werkzeugen (Pinselfunktion) auf jeder einzelnen dieser ausgewählten Schnittebenen die zur Harris Line gehörenden Areale interaktiv markiert. Dieser Prozess wurde standardisiert durchgeführt indem jeder Datensatz auf dem Bildschirm unter Verwendung derselben Grauwertgrenzwerte (500 – 1000) und mit demselben Vergrößerungsfaktor (1:2) dargestellt wurde. Es kam ein festgelegter Pinseldurchmesser von 25 Pixel zur Verwendung. Dieser Durchmesser war so gewählt worden, dass die Ebene der Harris Line sicher durch diese Strichstärke abgedeckt wurde, auch wenn auf den einzelnen zweidimensionalen Ebenen der Verlauf der HL nicht zweifelsfrei erkennbar war. Nachdem jede zwanzigste Ebene des Datensatzes auf diese Art manuell markiert worden war, wurde der Verlauf der HL in den dazwischenliegenden Slices durch Interpolation automatisiert bestimmt.

Um die Bestimmungssicherheit zu erhöhen, wurde nach der Bearbeitung der frontal orientierten Schnittebenen, der Vorgang an den sagittal ausgerichteten Slices wiederholt und Fehlbestimmungen auf diese Weise korrigiert. Das Resultat war eine scheibenförmige Region von ca. 25 Pixel Dicke, die die Harrislinie und die unmittelbar daran angrenzenden Regionen enthielt.

Diese Segmentierung eines Datensatzes wurde von Amira als Bildstapel im Tiff-Format exportiert, wobei jedes Einzelbild einem Schnittbild im Mikro-CT-Datensatz entsprach. Die Einzelbilder dieser Bildstapel enthielten nur zwei Farben, schwarz und weiß, wobei die schwarzen Pixel die Umgebung und die weißen Pixel die Region der Harris Line darstellten. Diese Bildstapel wurden anschließend in Definiens importiert

Die Klassifizierung und Messung wurde mit Definiens® Developer XD 2.1 (Definiens AG, München, Deutschland) durchgeführt. Dazu wurden die in Amira manuell markierten Messregionen in denen sich die Harris Lines befinden, mit den ursprünglichen μ CT Scans überlagert. Die daraus entstehenden Bilder wurden auf 25% ($\sim 54,76 \mu\text{m}/\text{pxl}$) verkleinert. Danach wurde in diesen Bildern mittels Thresholding Knochen- und Weichgewebe (Void-Volume) klassifiziert. Im Klassifizierten Knochen wurde dann noch zwischen Spongiosa und Kortikalis unterschieden. Diese Abgrenzung basierte auf der Lage im Knochen (Außen) und dessen Dichte (Kompaktheit des Knochengewebes). Die Kortikalis wurde dann aus der Region of Interest ausgeschlossen. Die eingezeichneten Messregionen wurden geglättet und so in Richtung der Längsachse der Diaphyse verkleinert, dass sie möglichst exakt auf die tatsächlichen Harris-Lines beschränkt blieben und proximal und distal davon gelegene, nicht der HL zugehörige Areale, ausgeschlossen wurden. Die Spongiosa wurde außerdem in quer zum Knochen orientierte Trabekel, welche die eigentliche Harris-Line ausmachen und davon „abzweigende“ vertikale Trabekel die der normalen Spongiosa zuzurechnen sind, unterteilt.. Um regionale Unterschiede zwischen peripheren, kortikalisnahen und zentralen, in der Mitte des Markraums gelegenen Arealen untersuchen zu können, wurde die Harris Lines nicht als Ganzes sondern in 1 mm breiten Ringflächen von der Kortikalis ausgehend nach innen gemessen. Dadurch konnte sowohl ein zentrale von einer peripheren Flächenhälfte unterschieden werden aber auch durch Summation die Gesamtfläche analysiert werden.

Aus den gemessenen Volumina wurde der Prozentsatz des Knochengewebes in der Region der Harris Line ($\text{BV}/\text{TV} = \text{Knochenvolumendichte}$) errechnet. Dazu wurde das Volumen der quer und vertikal orientierten Trabekel summiert und durch das gesamte Volumen der Messregion geteilt.

Zusätzlich wurden Vergleichsregionen, die an die Harris Line proximal und distal direkt angrenzten gemessen. Diese Vergleichsregionen hatten dieselbe Dicke wie die Harris Line Region und verliefen parallel zu ihr. Weitere solche Vergleichsregionen befanden sich proximal und distal in 1 mm Entfernung. Der Klassifizierte Knochen in der Harris Line und in den Vergleichsregionen wurde exportiert und die Trabekeldicke mit ImageJ (Rasband, W.S.; 1997-2012) mit Hilfe des BoneJ Plugins (Doubé et al. 2010) gemessen.

Statistische Auswertung

Da manche Individuen mehr als einen Harris Line aufwiesen, konnte die Unabhängigkeit der Daten nicht angenommen werden. Daher konnte keine ANOVA (Testverfahren für mehrere unabhängige Stichproben) angewendet werden. Für die Statistik wurden generalisierte lineare gemischte Modelle (Bates et al. 2012) für die abhängigen Variablen BV/TV und Trabekeldicke geschätzt und es wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Diese Modelle enthielten Regionen und Schichten als fixe Effekte, sowie Knochen ID und Harris Lines (HL) als zufällige Effekte. Die zufälligen Effekte modulieren die Abhängigkeitsstruktur der Daten, daher wurden mehrere HL pro Knochen und mehrere Messungen pro HL möglich. Die valide Anpassung der Modelle wurde mittels Residualdiagnostik überprüft. Anschließend wurde der Dunnett's Test (Post-Hoc-Test für multiple Vergleiche), um die Nullhypothese zu prüfen, durchgeführt, dass kein Unterschied zwischen HL und den anderen Schichten bezüglich BV/TV und Trabekeldicke, sowie zwischen innerer und äußerer Region in der HL bestand.

Aus den erhobenen Daten wurden Minimum, arithmetisches Mittel (mean), Standardabweichung (SD) und Maximum von BV/TV und Trabekeldicke pro Schicht, sowie pro Region (zentral, peripher) der HL berechnet. Diese Daten wurden mittels box plots (ggplot2) graphisch dargestellt (Wickham 2009). P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant betrachtet.

Alle Berechnungen erfolgten in R Version 3.0.1 (R Core Team 2013).

3. Ergebnisse

Röntgenologische Untersuchung

Die auf den Röntgenbildern erkennbare Linien (HL) zeigen sich an der Tibia als gerade Verdichtungslinien, die parallel zur Ebene der früheren Wachstumsfuge verlaufen. Am proximalen Ende des Femurs konnten keine HL gefunden werden. Jedoch zeigen sich die Linien am distalen Ende, dem Verlauf der Epiphysenfuge entsprechend, in einer geschwungenen Form.

Mit fortschreitendem Wachstum verändert sich die Lage der HL relativ zu den Diaphysenenden. Da das Längenwachstum ausschließlich in den Wachstumsfugen erfolgt, entfernen diese sich immer weiter von der einmal gebildeten HL. Die relative Lage der HL verändert sich dadurch, sie kommt näher dem Zentrum des Schaftes und näher am Markraum zu liegen.

Dort ist sie meist nur noch schwach erkennbar, da diese Knochenstrukturen den Remodeling Prozessen unterliegen.

In der Tabelle 3 ist eine Auflistung der HL der einzelnen Knochen zu finden.

Ergebnistabelle

Tabelle 4: Ergebnisse der röntgenologischen Untersuchung

Ausgrabungsstelle	Grabnummer	Körperstelle	Seite	proximal	distal
Gaaden/Kirche	2	Femur 1	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	2	Femur 2	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	2	Tibia	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	12	Femur	rechts	negativ	positiv
Gaaden/Kirche	12	Tibia	rechts	positiv	positiv
Gaaden/Kirche	17	Femur	rechts	negativ	positiv
Gaaden/Kirche	17	Tibia	links	positiv	positiv
Gaaden/Kirche	24	Femur	rechts	negativ	positiv
Gaaden/Kirche	30	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	30	Tibia	rechts	positiv	negativ
Gaaden/Kirche	31	Femur	links	negativ	positiv
Gaaden/Kirche	37	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	49	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	49	Tibia	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	52	Femur	rechts	negativ	positiv
Gaaden/Kirche	53	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	54	Tibia	links	positiv	positiv
Gaaden/Kirche	54B	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	55	Femur	rechts	negativ	negativ

Ausgrabungsstelle	Grabnummer	Körperstelle	Seite	proximal	distal
Gaaden/Kirche	55	Tibia	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirche	144A	Tibia	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	6	Tibia	rechts	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	6	Tibia	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	7	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	7	Tibia	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	39	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	47A	Tibia	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	58	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	58	Tibia	rechts	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	58	Femur	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	58	Tibia	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	64	Femur	links	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	64	Tibia	rechts	positiv	positiv
Gaaden/Kirchhof	68A	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	69	Femur	rechts	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	78	Femur	links	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	80	Femur	links	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	80	Tibia	links	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	81	Femur	links	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	81	Tibia	links	positiv	positiv

Ausgrabungsstelle	Grabnummer	Körperstelle	Seite	proximal	distal
Gaaden/Kirchhof	86	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	86	Tibia	rechts	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	113	Tibia	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	119/1	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	119/1	Femur	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	119/1	Tibia	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	135A	Femur	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	135A	Tibia	links	positiv	positiv
Gaaden/Kirchhof	138	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	147	Femur	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	147	Tibia	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	154/1	Femur	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	158	Femur	links	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	158	Tibia	links	positiv	negativ
Gaaden/Kirchhof	161	Femur	links	negativ	positiv
Gaaden/Kirchhof	166	Femur	rechts	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	166	Femur	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	166	Tibia	links	negativ	negativ
Gaaden/Kirchhof	171	Femur	rechts	negativ	negativ
Gesamtzahl:				8	20

μ-Computertomographie

In den mikrocomputertomographischen Aufnahmen (μCT) sind die HL als flächige Knochenbälkchen dargestellt, die eine von zahlreichen Lücken unterbrochene plattenartige Struktur bilden. Bei Harris Lines die näher an der Markhöhle liegen (die also schon vor längerer Zeit gebildet worden waren), finden sich im Zentrum der Platte keine Trabekel mehr sondern eine etwa kreisförmige Ausnehmung. Dies ist darauf zurückzuführen, dass sich im Laufe des Längenwachstums die Markhöhle immer weiter Richtung Gelenkenden ausdehnt. Es kommt dabei zu einem Abbau der an die Markhöhle des Schaftes angrenzenden Spongiosa.

In den gescannten Knochen findet sich mindestens einen HL, bei Grab Nr.: 12K, 17K und 64 sind zwei HL, und bei Grab Nr.: 81 sind sogar drei HL zu erkennen.

3.1. Individualbefunde

Hier sollen zuerst die der radiographischen, mikroradiographischen und morphometrischen Ergebnisse für die einzelnen untersuchten Tibiae und Femora dargestellt werden.

Gaaden 81, Femur links, 0,5 – 1,5 Jahre

Das Röntgenbild des linken Femurs zeigt, am distalen Ende des Knochens zwei Aufhellungslinien knapp übereinander; Entfernung zum Diaphysenende 3mm (HL1) bzw. 5mm (HL 2). Weiters befinden sich noch 2 weitere HL im Bereich der Diaphyse, die HL 3 liegt 25mm und die HL 4 knapp 50mm vom Diaphysenende entfernt. Aufgrund der großen Entfernung der HL ist der Knochen in 2 Paketen gescannt worden. Einerseits wurde das distale Ende des Femurs bearbeitet, hier kommen drei HL (HL 1, HL 2 und HL 3) zur Darstellung. Andererseits wurde jeder Bereich untersucht, der die HL 3 und HL 4 beinhaltet. In der sagittalen μCT-Ansicht kommen alle 4 Linien gut zur Darstellung. Am lateralen Rand des distalen Endes des Femurs befindet sich ein 10 x 5 mm großer postmortaler Knochendefekt der die Auswertung in diesem Bereich verhindert. Die beiden proximalen HL befinden sich tief in der Diaphyse, wo sich bereits mit der Cavitas medullaris überschneiden. Hier ist kaum noch Spongiosa vorhanden. Die Struktur der HL 1 und 2 unterscheidet sich deutlich

von den HL 3 und 4. Wobei die HL 3 und 4 teilweise flächige Trabekelstrukturen mit größeren Aussparungen zeigten.

Die Messungen der HL ergaben eine Knochenvolumendichte in der HL 1 von 34,1%, in der HL 2 von 24,5%, in der HL 3 von 16,2% und 14,6% in der HL 4. Im zentralen Bereich der HL ergab die Messung ein BV/TV von 32,9% (HL 1), 22,6% (HL 2), 19,6% (HL 3) und 20,7% (HL 4), in den Randbereichen betrug die Dichte 34,5% (HL 1), 25,3% (HL 2), 15,5% (HL 3) und 11,1% (HL 4). In den der HL direkt benachbarten Zonen betrug das BV/TV zentral 20,3% und Außen 29% (HL 1); 14,6% und 20,7% (HL 2); 0,8% und 8,9% (HL 3) und bei der HL 4 wurde zentral ein Wert von 3,5% und außen ein Wert von 6,1% ermittelt. In den weiter entfernten Abschnitten (1mm) betrug die Dichte des Knochenvolumens 23,0% und 23,5% (HL 1), 18,6% und 17,5% (HL 2), 0,8% und 8,9% (HL 3) und 4,9% und 4,5% (HL 4). Wobei hier der erste Wert immer für die zentralen Bereich und der zweite Wert für die randständigen Zonen steht. Zusammengefasst beträgt BV/TV-Wert im Nahbereich der HL 1 26,3%, bei der HL 2 18,9%, die HL 3 wies 7,5% auf und die HL 4 hatte einen Wert von 5,1%. Im Gegensatz dazu betrugen die Werte für die weiter entfernten Regionen (1mm) für die HL 1 23,4%, 17,8% (HL 2) bzw. für die HL 3 den Wert 7,4% und HL 4 zeigte 4,7%. Der Mittelwert der Trabekeldicke wies in der HL 1 einen Wert von 241,2µm, in der HL 2 einen Wert von 208,7µm, in der HL 3 einen Wert von 207,6µm und in der HL 4 einen Wert von 281,8µm auf. Im Nahbereich der HL 1 betrug die mittlere Dicke der Trabekel 221,5µm, in der Nähe der HL 2 zeigte der Wert 180,0µm, bei der HL 3 wurden 180,0µm gemessen und die HL 4 zeigte 254,1µm. In den 1mm entfernten Zonen war die mittlere Dicke 217,3µm bei der HL 1, 182,1µm bei der HL 2, 178,7µm bei der HL 3 und in der HL 4 betrug der Wert 250,5µm.

Gaaden 86, Tibia rechts, 0,5 – 1,5 Jahre

An der Tibia rechts kommen im Röntgen eine schwache HL 10mm proximal der Oberfläche des distalen Knochenendes und eine extrem schwache HL 5mm unterhalb der proximalen Epiphysenfuge zur Darstellung. Das proximale Ende des Knochens wurde mittels µCT gescannt und die ganz schwach dargestellte HL wurde dreidimensional rekonstruiert. Diese Rekonstruktion zeigt im Zentrum der axialen Ansicht eine stark poröse Struktur im Gegensatz zu den kompakteren Randbereichen.

Die Harris Line (HL) wies eine Knochenvolumendichte von 40,1% auf. In der zentralen Zone der HL wurde ein BV/TV von 28% gemessen, während es in der peripheren Zone 44,6% betrug. Im Vergleich dazu fand sich in den direkt an die HL angrenzenden Bereichen ein BV/TV von 33,7% (zentral) bzw. 47% (am Rand), während in der Entfernung von 1mm eine Knochenvolumendichte von 27,1% (zentral) und 40,1% (außen) nachgewiesen wurde. Allgemein kann gesagt werden, dass die HL ein BV/TB von 43,3% gleich in der Nähe der HL zeigte und einen Wert von 33,1% in 1mm Entfernung aufwies. Die mittlere Trabekeldicke in der HL betrug 193,0µm. In 1mm Entfernung war sie 169,8µm und direkt neben der HL betrug sie 174,0µm.

Gaaden 17K, Tibia links, 1,5 – 2,5 Jahre

Bei diesem Knochen ist im Röntgenbild am proximalen Ende des Schienbeins, knapp unter dem Plateau (7mm), eine deutliche HL zu erkennen. Etwas distaler befinden sich noch mehrere zarte, röntgendichte Linien. Diese zarten Linien kamen in den µCT Scans nicht mehr zur Darstellung. In den in 3D dargestellten Daten, zeigen sich die Harris Line im Zentrum kompakter als am Rand, wobei der dorsale Anteil eine etwas porösere Struktur hat, als der ventrale.

In dieser HL konnte ein Prozentsatz von Knochen von 31,0% ermittelt werden. In der Zone im Zentrum der Harris Line konnte ein BV/TV von 26,7% gefunden werden, während das Ergebnis in der Randzone 33,0% betrug. Direkt neben der HL konnte ein BV/TV von 18,0% (Zentrum) sowie 23,7% (Rand) nachgewiesen werden, interessanter Weise fand man in 1mm Entfernung ein BV/TV im zentralen Bereich von 18,8% und in der Peripherie 22,6% vor. In der Gesamtheit lag der BV/TV an die HL angrenzend bei 22,0% und der Wert der etwas entfernt gemessen wurde bei 21,6%. Der Mittelwert der Trabekeldicke in der Harris Line war 178,7µm. Gleich angrenzend betrug die Dicke 152,7µm und etwas entfernt (1mm) 148,0µm.

Gaaden 17K, Femur rechts, 1,5 – 2,5 Jahre

In der Röntgenaufnahme sind mehrere Linien nur im distalen Bereich erkennbar. Im proximalen Abschnitt des Oberschenkelknochens können keine HL gefunden werden. Im distalen gescannten Bereich kommen zwei HL zu Darstellung. Diese sind nach der Form der Epiphysenfugenoberfläche gekrümmt. Die eine Linie (HL 2) befindet sich weiter proximal (16mm entfernt von der Oberfläche) im Knochen und ist älter, als die etwas distaler (6mm) gelegene Harris Line (HL1). Die HL 2 scheint eine etwas stärker aufgelockerte Struktur zu haben als die HL 1, bei der die Trabekel auch gleichmäßiger angeordnet sind. Auch erschienen die Knochenbälkchen dicker.

In der HL 1 betrug der Anteil des Knochenvolumens von 29,3 %, die HL 2 hatte eine Knochenvolumendichte von 22,8%. Die zentralen Trabekel der HL1 besitzen einen BV/TV von 17,3%, bzw. ein BV/TV von 13,7% in der HL 2. In den randständigen Bereichen zeigten die Trabekel ein BV/TV von 28,4 % in der HL 1 dagegen in der HL 2 ein BV/TV von 24,4%. In den, an die HL angrenzenden Bereichen wurden im Zentrum ein BV/TV von 13,3% (HL 1) und 12,3% (HL 2) ermittelt. Und in den Außenbereichen ein BV/TV von 22,6% (HL 1) bzw 19,9% (HL 2). Doch in größerer Entfernung (1mm Abstand) konnte eine Trabekeldichte im Zentrum von 16,6% (HL 1) und 13,3% (HL 2) gemessen werden. Wobei sich im peripheren Bereich eine Dichte von 20,2% (HL 1) und 13,6% (HL 2) zeigte. Generell zeigte die HL 1 im Nahbereich ein Verhältnis BV/TV von 22,0% und in der Entfernung von 1mm betrug der Wert 19,4%. Bei der HL 2 konnten der gleiche Wert 13,6% in der Nähe sowie in der Ferne festgestellt werden. In der HL 1 wurde eine mittlere Trabekeldicke von 179,1µm und in der HL 2 einen Dicke von 188,1µm gemessen. Der Bereich zeigte nahe der HL 1 eine Dicke von 159,1µm und im Vergleich dazu die HL 2 eine Dicke von 177,8µm. In 1mm Entfernung konnten für die HL 1 ein Mittelwert von 148,5µm und für HL 2 ein solcher von 174,5µm festgestellt werden

Gaaden 54K, Tibia links, 2 – 3 Jahre

In der Röntgenaufnahme sind an beiden Knochenenden Harris Lines zu erkennen. Die proximale Linie ist 8mm von den Knochenenden entfernt. Die Harris Line am proximalen Teil der Tibia wurde im µCT untersucht. Hier zeigt sich, gelenksnahe in allen beiden Ebenen (coronal, sagittal) eine zarte, querverlaufende dichtere Struktur. In den 3D-rekonstruierten Bildern (Aufsicht) ist diese Linie in den Randbereichen etwas dichter als im Zentrum, hier scheinen die Unterbrechungen zwischen den

Trabekeln größer zu sein. Weiters findet sich ein großer postmortaler Knochendefekt (Knochenerosion) am dorsalen Rand des Knochens.

Die Messung der Knochenvolumendichte in der Harris Line ergab einen Wert von 34,8%. Hier zeigte die zentrale Zone 26,5% und die Randzone wies einen Wert von 37,5% BV/TV auf. In der Zone direkt neben der HL fand sich 26,5% Knochenvolumendichte, währenddessen in einer Entfernung von 1mm ein Wert von 23,8% gefunden wurde. Im Allgemeinen wurden Werte von 26,5% (Nähe) und 23,8% (Ferne) gemessen werden. Der Mittelwert der Trabekeldicke in der HL zeigte 224,7µm. Das Messergebnis in direkter Nähe der HL betrug 195,5µm, während in den 1mm entfernten Bereichen 187,7µm gemessen wurden.

Gaaden 64: Tibia rechts, 2 – 3 Jahre

Dieses Individuum zeigt im Röntgenbild am distalen und am proximalen Ende der Tibia jeweils eine deutliche HL. Dies ist auch an den µCT-Schnittbildern des proximalen Anteils des Knochens in beiden Ebenen (coronal, sagittal) zu erkennen. Die HL befindet sich 13mm distal vom proximalen Diaphysenende entfernt. In der 3D-Rekonstruktion zeigt die HL in der Mitte, im Gegensatz zu den Randbereichen wo sie dichter ist, eine sehr poröse Struktur.

Diese Harris Line zeigte über ihre gesamte Ausdehnung eine Knochenvolumendichte von 27,7%. In der zentralen Zone der HL betrug der gemessene BV/TV Wert 19,7% und 31% in der Peripherie. Die Messung der Dichte in der direkt an die HL angrenzenden Zone ergab 16,2% (innen) und 25,5% (außen). Das BV/TV in 1mm Entfernung war in Zentrum 20,3% und im Randbereich 22,4%. Daraus ergab sich zusammengefasst ein Wert von 22,8% knapp neben der Harris Line und 22,0% in 1mm Entfernung. Die mittlere Trabekeldicke betrug in der HL 227,4 µm, doch in der Zone neben der HL 210,4µm und 1mm Entfernung 200,4µm.

Gaaden 64: Femur links, 2 -3 Jahre

Die HL ist im Röntgenbild gut sichtbar und befindet sich am distalen Ende, 25mm proximal des Femurendes. Die μ CT Bilder zeigen nur den Ausschnitt des Femurs, indem die HL dargestellt ist. In der axialen Ansicht ist eine große Aussparung in der Struktur der HL erkennbar, hier reicht der Markraum in die HL hinein. Die übrigen Trabekel erschienen dicker und kompakter.

Es wurde eine Dichte des Knochenvolumens in der HL von 20,7% gemessen. In der Zentralregion der HL fand sich eine Dichte von nur 9,4%. Im Gegensatz zum Rand, wo der Wert 23,4% betrug. Der Dichtewert der Messungen, der in der unmittelbaren Nähe der HL gemacht wurde, betrugen zentral 2,1% und peripher 12,9%. Und jene Werte, die 1mm entfernt gemessen wurden waren 13,8% und 10,3% (innen bzw. außen). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die nahen Bereiche ein BV/TV von 10,8% hatten und die etwas entfernteren Bereiche einen Wert von 11,4% zeigten. Es konnte gezeigt werden, dass die Trabekeldicke in der HL 273,0 μ m betrug. Direkt neben der Harris Linie wurde eine Dicke von 227,9 μ m gemessen und in einem Abstand von 1mm konnten 225,5 μ m als Dicke der Trabekel nachgewiesen werden.

Gaaden 12K, Tibia rechts, 3 – 5 Jahre

Die Tibia zeigt im Röntgenbild an beiden Enden jeweils zwei gut zu erkennende HL. In der Vergrößerung des proximalen Endes kommen mehrere zirkuläre??? Linien zur Darstellung. Im μ CT-Schnittbild dieses Knochensegmentes sind lediglich noch zwei HL zu erkennen. Diese liegen 7mm (HL 1) bzw. 17mm (HL 2) unterhalb des proximalen Endes der Tibia. Die 3D-rekonstruierten HL 1 und 2 zeigen eine sehr poröse Struktur, wobei der mediale Rand etwas dichter erscheint.

Das Messergebnis der Knochenvolumendichte in der Harris Line1 war 25,7% und das Ergebnis der Harris Line 2 betrug 21,6%. Die in der Zentralregion vorgenommenen Messungen ergaben ein BV/TV von 17,3% bei der HL 1 und 13,7% bei der HL 2, und in den peripheren Zonen ein BV/TV von 28,4% (HL 1) bzw. 24,4% (HL 2). In der unmittelbaren Nähe der HL 1 betrug der BV/TV-Wert 13,3% (zentral) und 22,6% (außen) beziehungsweise bei der HL 2 im Zentrum 13,7% und im Außenbereich 24,4%. Etwas weiter entfernt, im Abstand von 1mm, konnten ein BV/TV von 14,7 % und 21,1% (HL 1) bzw. 13,5% und 19,4% (HL 2) gemessen werden. Der erste Wert bezieht sich auf den Bereich, der sich im Zentrum des axialen Schnitts befindet und

der zweite Wert wurde kortikalisnah am Rand gemessen. Allgemein konnten bei der HL 1 20,3% im Nahbereich bzw. 20,4% in 1mm Entfernung gemessen werden. Bei der HL 2 betrugen die Werte 18,0% und 18,7%. Die Trabekel in der HL zeigten eine mittlere Dicke von 200,4 μm (HL1) und 205,6 (HL2). Die Messungen in der unmittelbaren Umgebung der Harris Line 1 zeigte 176,8 μm und in der HL 2 betrug die Trabekeldicke hier 184,3 μm . In den 1mm entfernten Regionen wurden Dicken von 174,2 μm (HL 1) und 185,6 μm (HL 2) nachgewiesen.

Gaaden 12K, Femur rechts, 3 – 5 Jahre

Am rechten Oberschenkel sind im distalen Bereich zwei HL zu erkennen. Die etwas proximaler gelegene HL 1 ist 12mm und die andere HL 2 ist 35mm vom proximalen Diaphysenende entfernt. Im sagittalen Schnittbild des μCT erscheint die Linie durchgängig im Gegensatz zur coronalen Ebene. Hier ist die HL nur in der Mitte des Schichtstapels gut zu erkennen. In der 3D-Rekonstruktion scheinen die Trabekel im Zentrum dichter zu sein als am Rand.

Die gemessene Knochenvolumendichte der HL 1 zeigte einen Wert von 24,7%, während die HL 2 einen Wert von 20,5% aufwies. Die Messwerte im Zentrum ergaben ein BV/TV von 19,8% (HL 1) und bei der HL 2 ein BV/TB von 15,4%, im Gegensatz dazu betrug im Randbereich das BV/TV 24,5% in der HL 1 und 21,7% in der HL 2. In den der HL direkt benachbarten Bereichen betrug das BV/TV im Zentrum 8,17% und in der Peripherie 22,3% (HL 1) bzw. 4,0% im Zentralbereich der und 18,8% am Rand in der HL 2. In den Abschnitten, die in 1mm Entfernung gemessen wurden, betrug die Dichte des Knochenvolumens 16,1% (zentral) und 20,1% (außen) in der HL 1 bzw. 2,9% (zentral) und 15,9% (außen) in der HL 2. Zusammenfassend wurden bei der HL 1 ein BV/TV von 18,6% und 19,3%, bzw. in der HL 2 wurden Werte von 14,2% und 13,4% gemessen. Diese Werte beziehen sich zuerst auf den Nahbereich und der zweite Wert beinhaltet jenen Wert der in 1mm Entfernung gemessen wurde. Die Ergebnisse der Messungen der mittleren Trabekeldicke waren 192,2 μm in der HL 1 und in der HL 2 betrug der Wert 344,7 μm . Die anderen gemessenen Abschnitte zeigten Werte von 184,9 μm (HL 1) und 260,5 μm (HL 2) direkt neben der Harris Line, und in 1mm Entfernung wurden 180,7 μm (HL 1) und 289,3 μm (HL 2) gemessen.

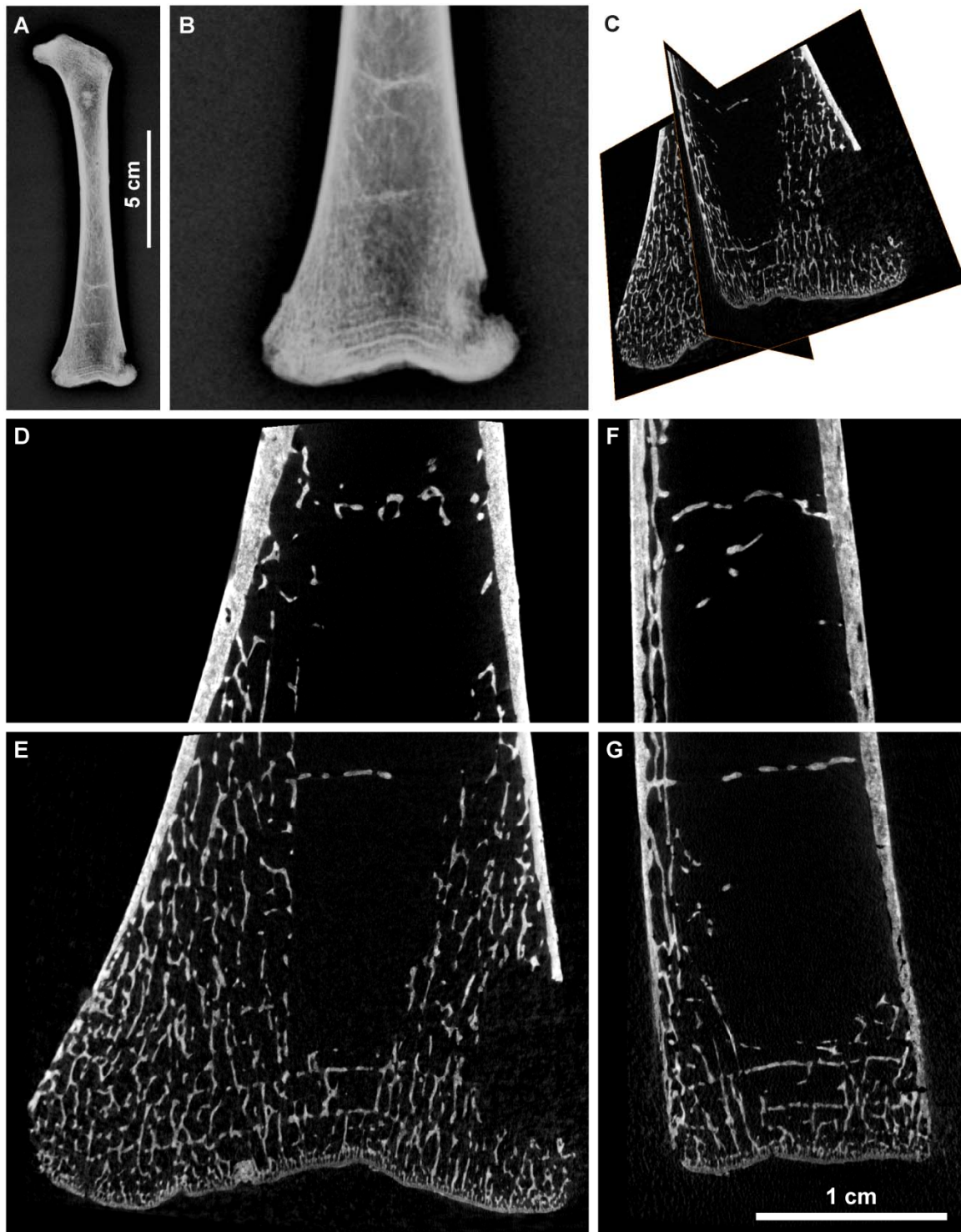
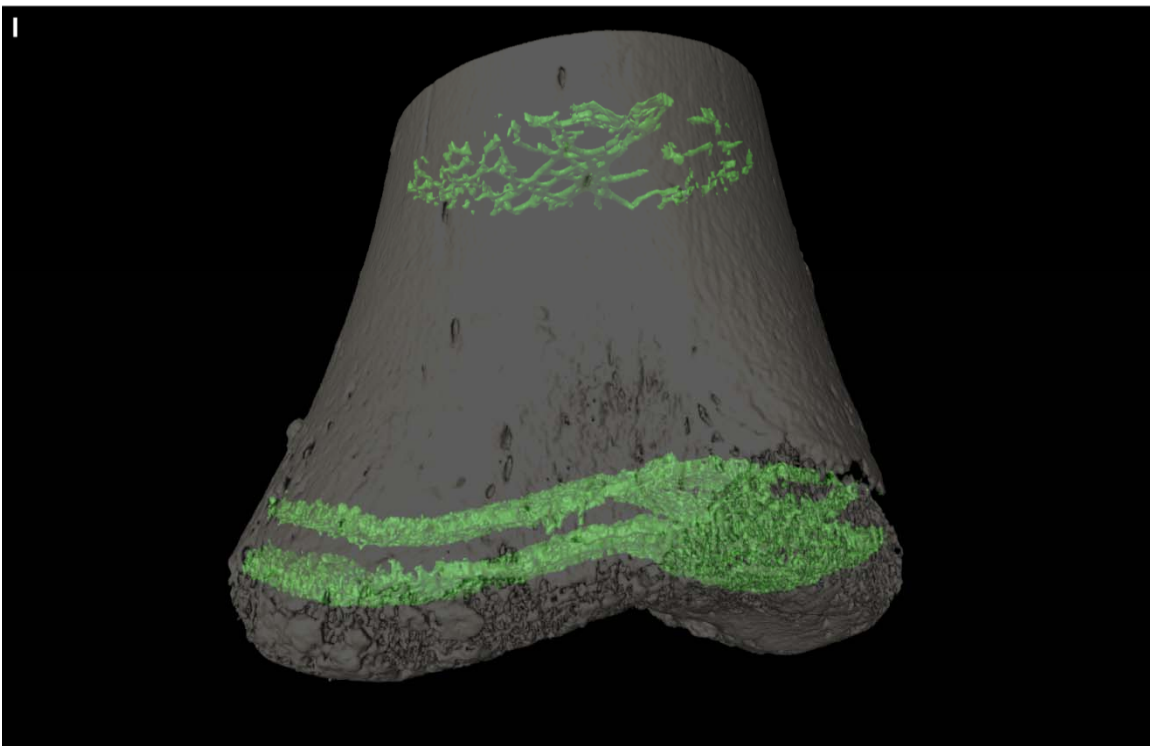
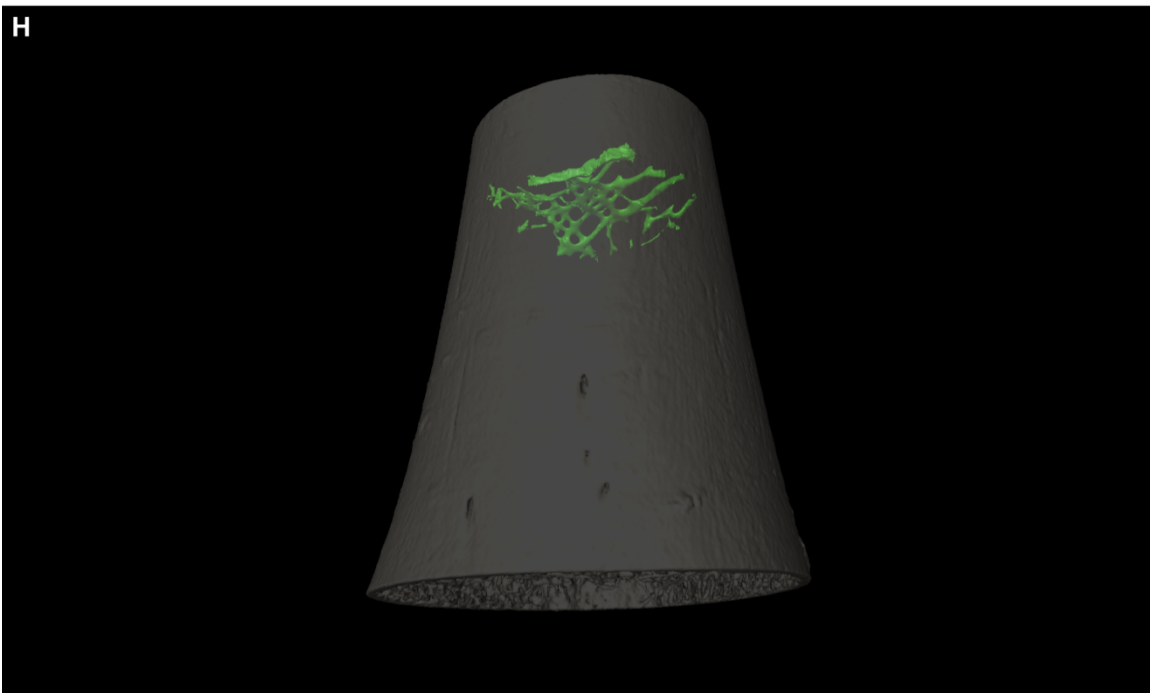
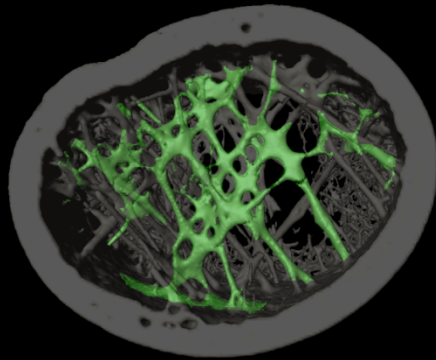


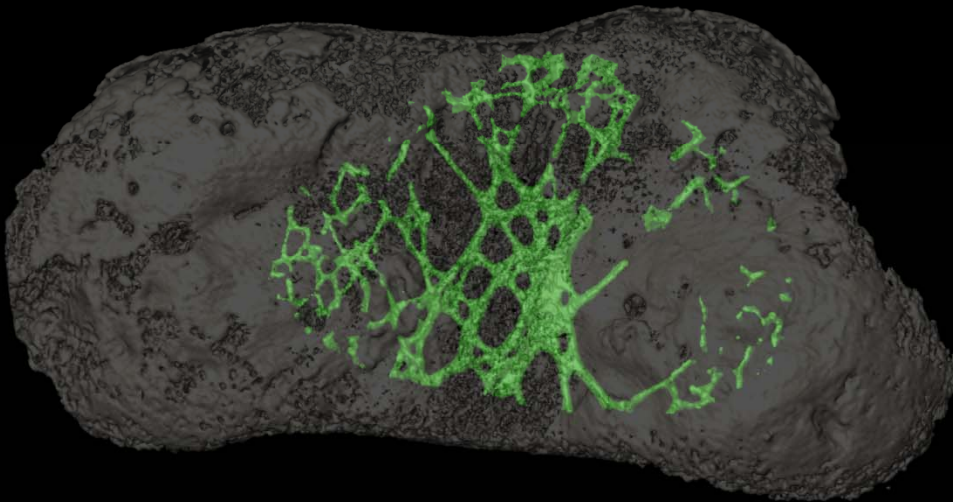
Abbildung 14: (und folgende drei Seiten) Individuum 81, linker Femur, 0,5 – 1,5 Jahre: A) Übersichtsrontgenbild B) Detailrontgenbild des distalen Diaphysenendes C) μ CT 3D-Visualisierung, Kombination sagittale und coronale Schnittebene D + E) μ CT-Schnittebene coronal F + G) μ CT-Schnittebene sagittal H + I) Visualisierung des distalen Diaphysenende mit den 4 HL (Schrägansicht) J) Visualisierung der proximalsten HL 4(Draufsicht) K) Visualisierung der HL 3 (Draufsicht) L) Visualisierung der HL 2 (Draufsicht) M) Visualisierung der distalsten HL 1 (Draufsicht)



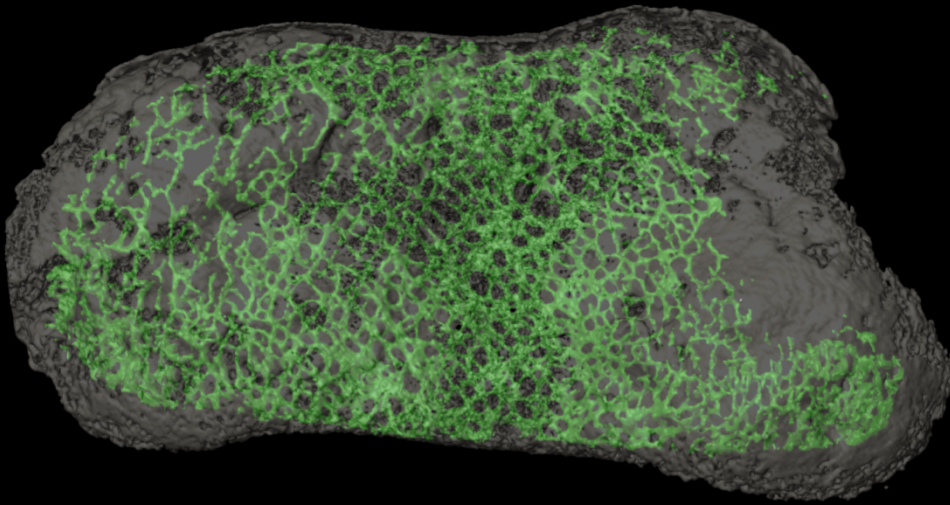
J



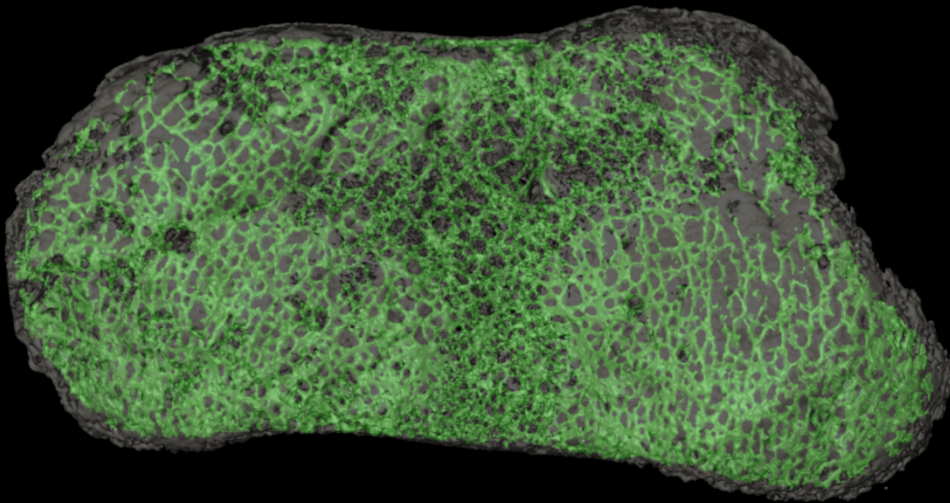
K

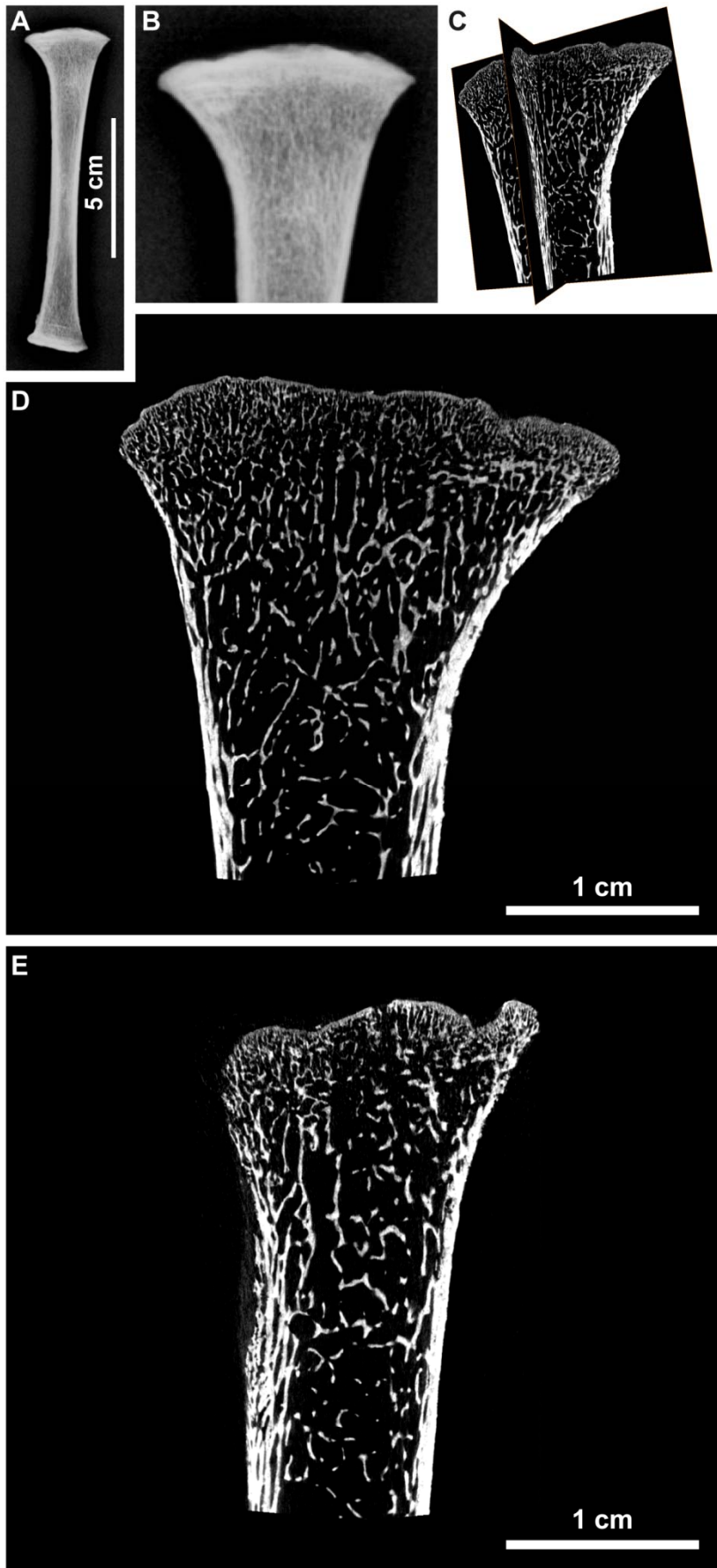


L



M





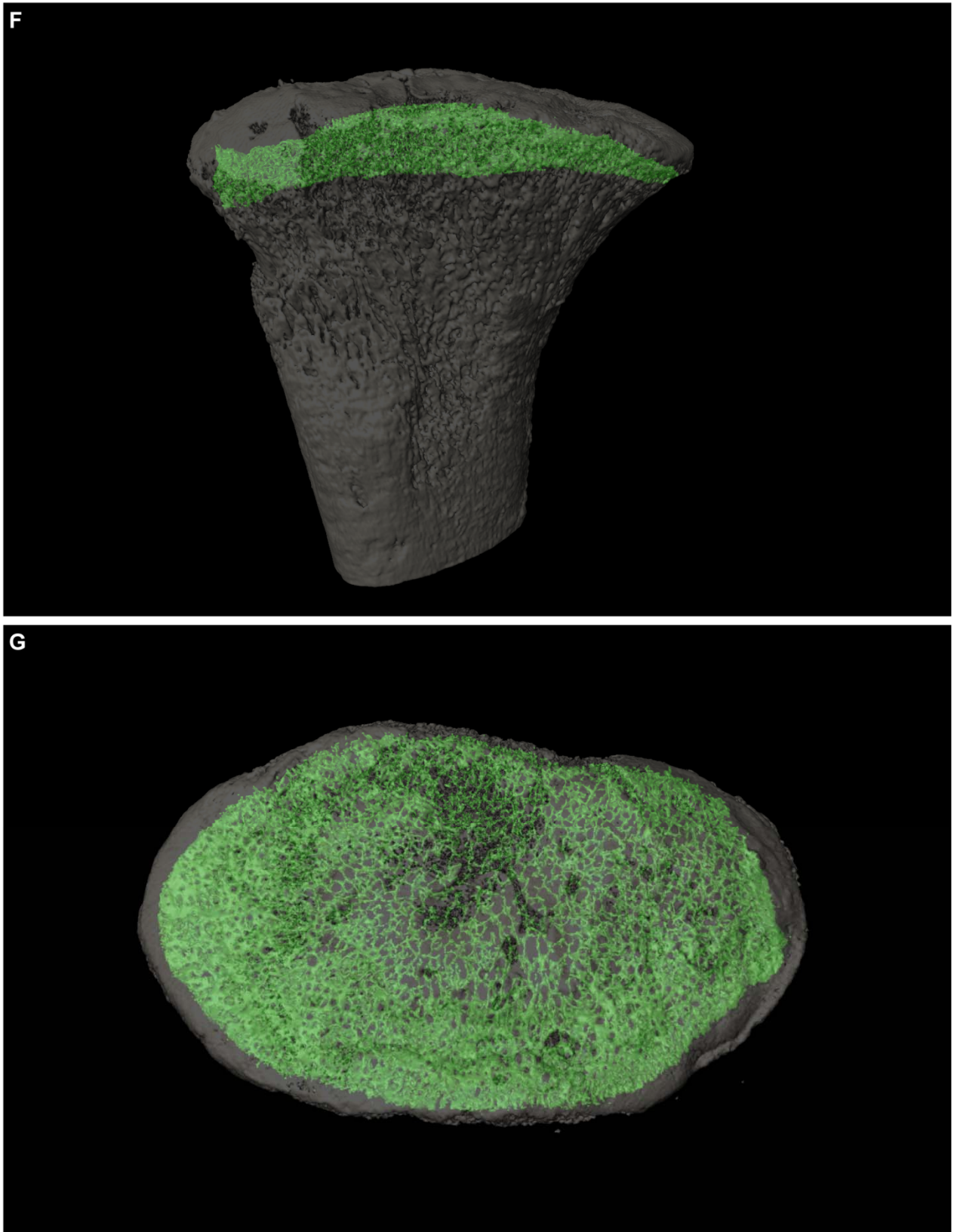
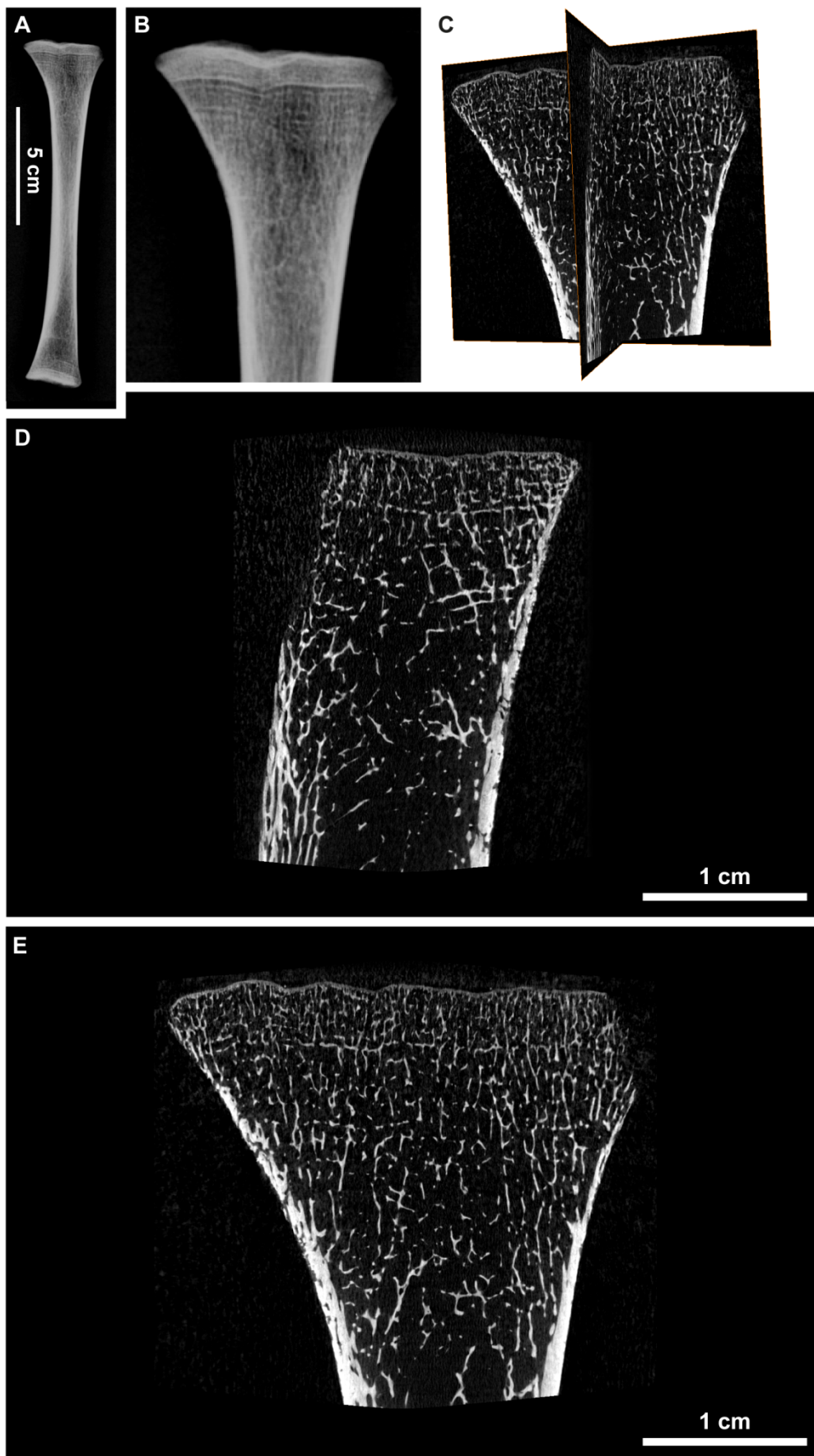


Abbildung 15: Individuum 86, rechter Tibia, 0,5 – 1,5 Jahre: A) Übersichtsröntgenbild B) Detailröntgenbild des proximalen Diaphysenendes C) μ CT 3D-Visualisierung, Kombination sagittale und coronale Schnittebene D) μ CT-Schnittebene, coronal E) μ CT-Schnittebene, sagittal F) 3D-Visualisierung des proximalen Diaphysenendes mit HL (Schrägsicht) G) 3D-Visualisierung der HL (Draufsicht)



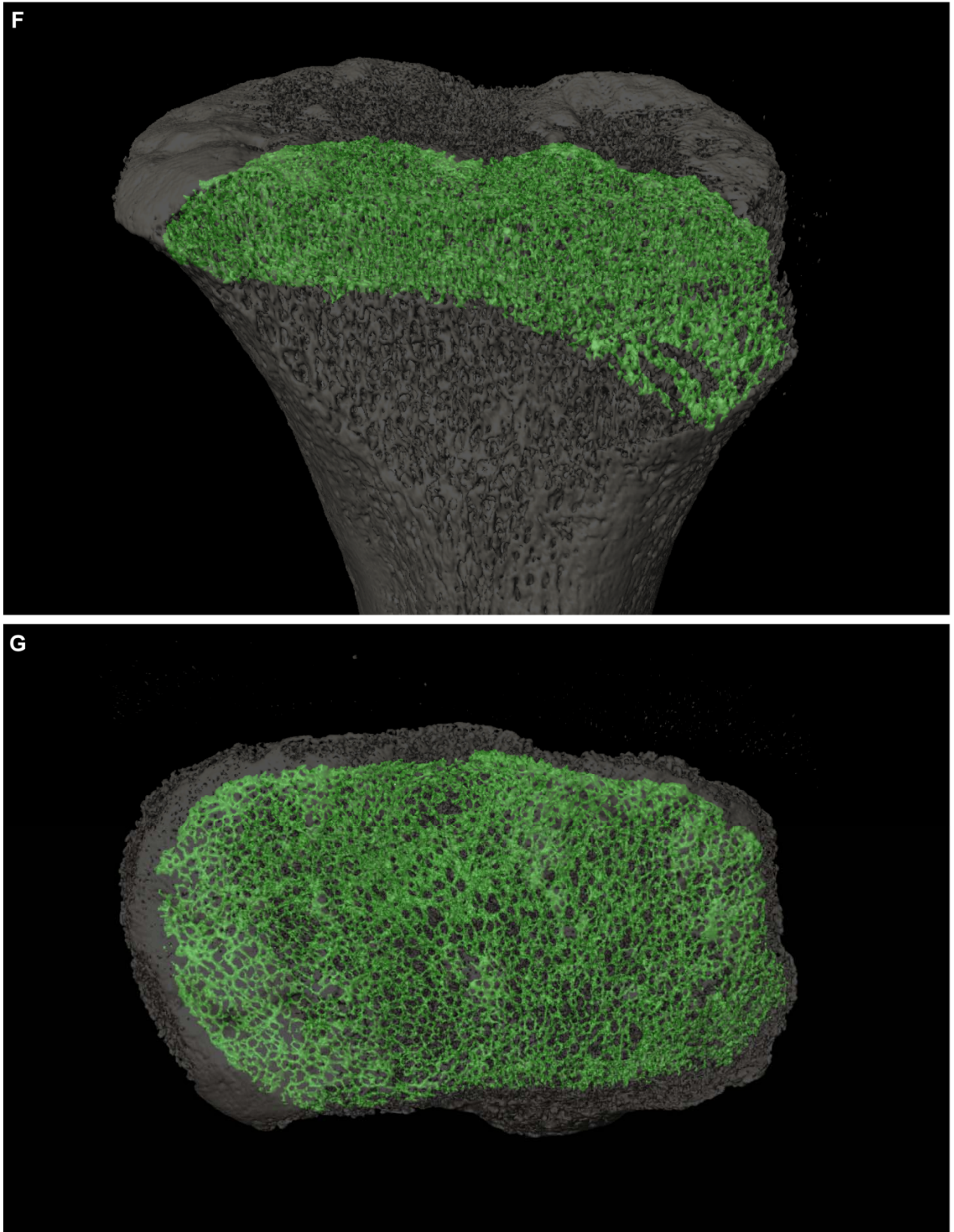
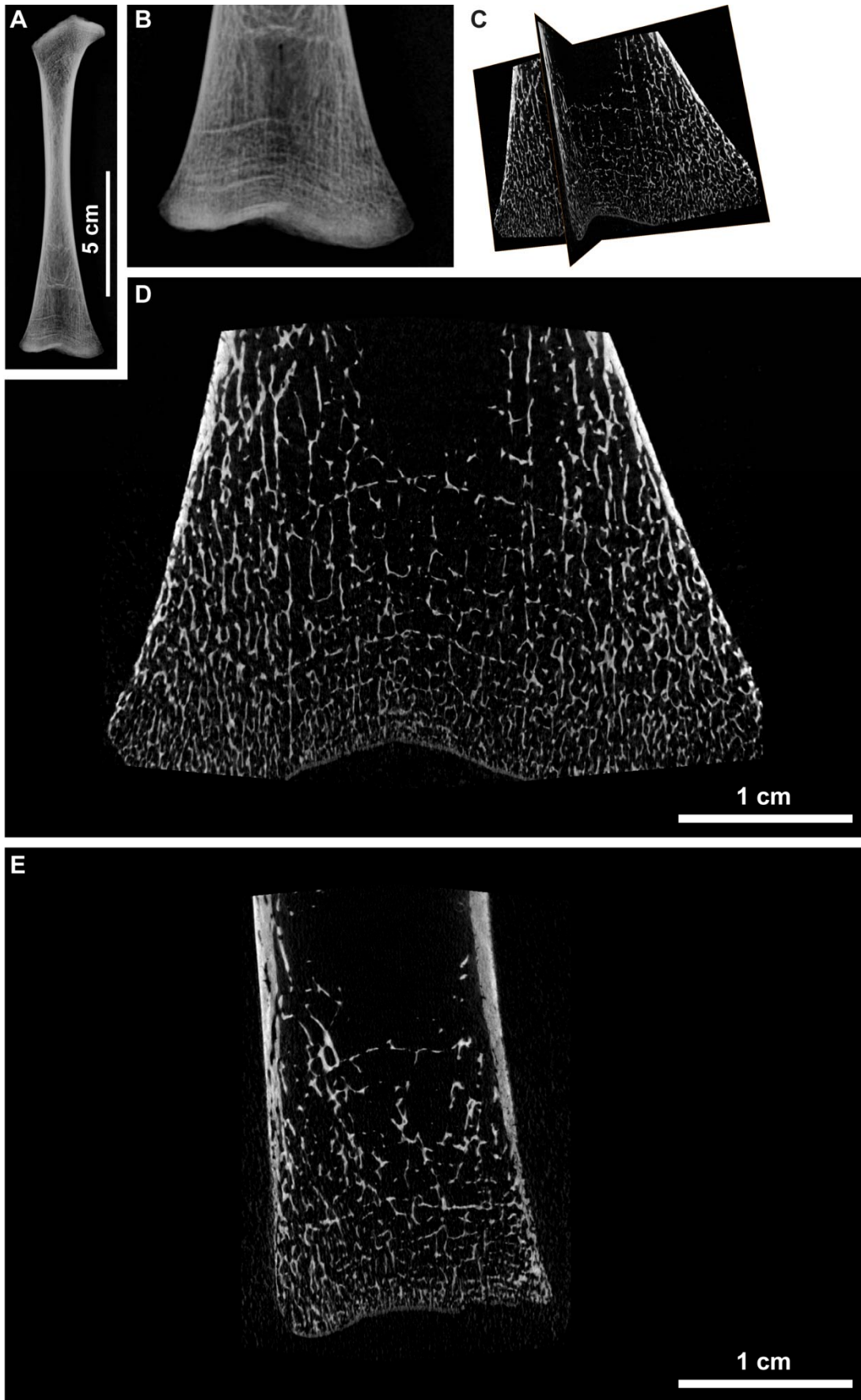


Abbildung 16: Individuum 17K, linke Tibia, 1,5 – 2,5 Jahre: A) Übersichtsröntgenbild B) Detailröntgenbild des proximalen Diaphysenendes C) μ CT 3D-Visualisierung, Kombination sagittale und coronale Schnittebene D) μ CT-Schnittebene sagittal. E) μ CT-Schnittebene coronal. F) 3D-Visualisierung des proximalen Diaphysenendes (Schrägsicht) G) 3D-Visualisierung der HL (Draufsicht)



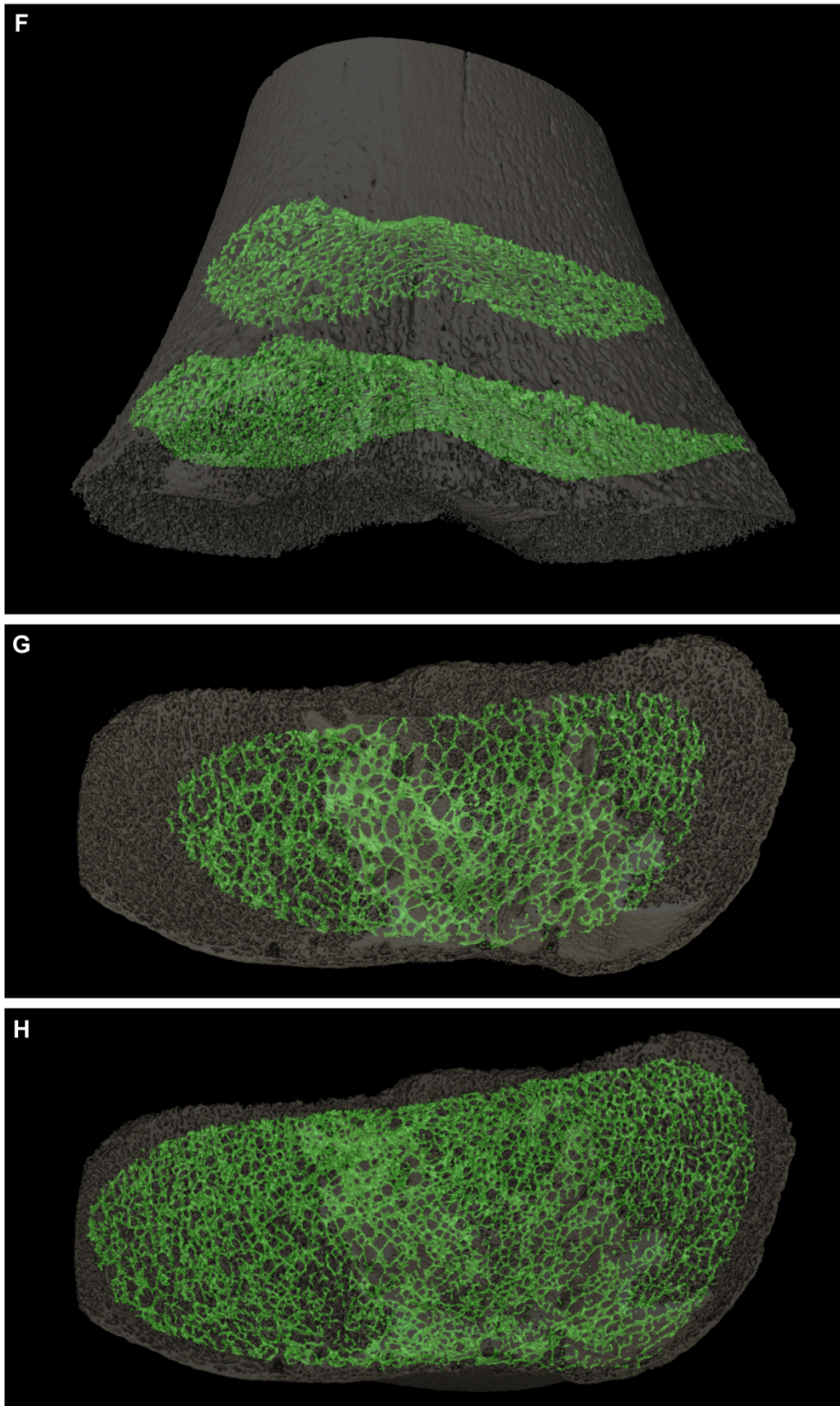
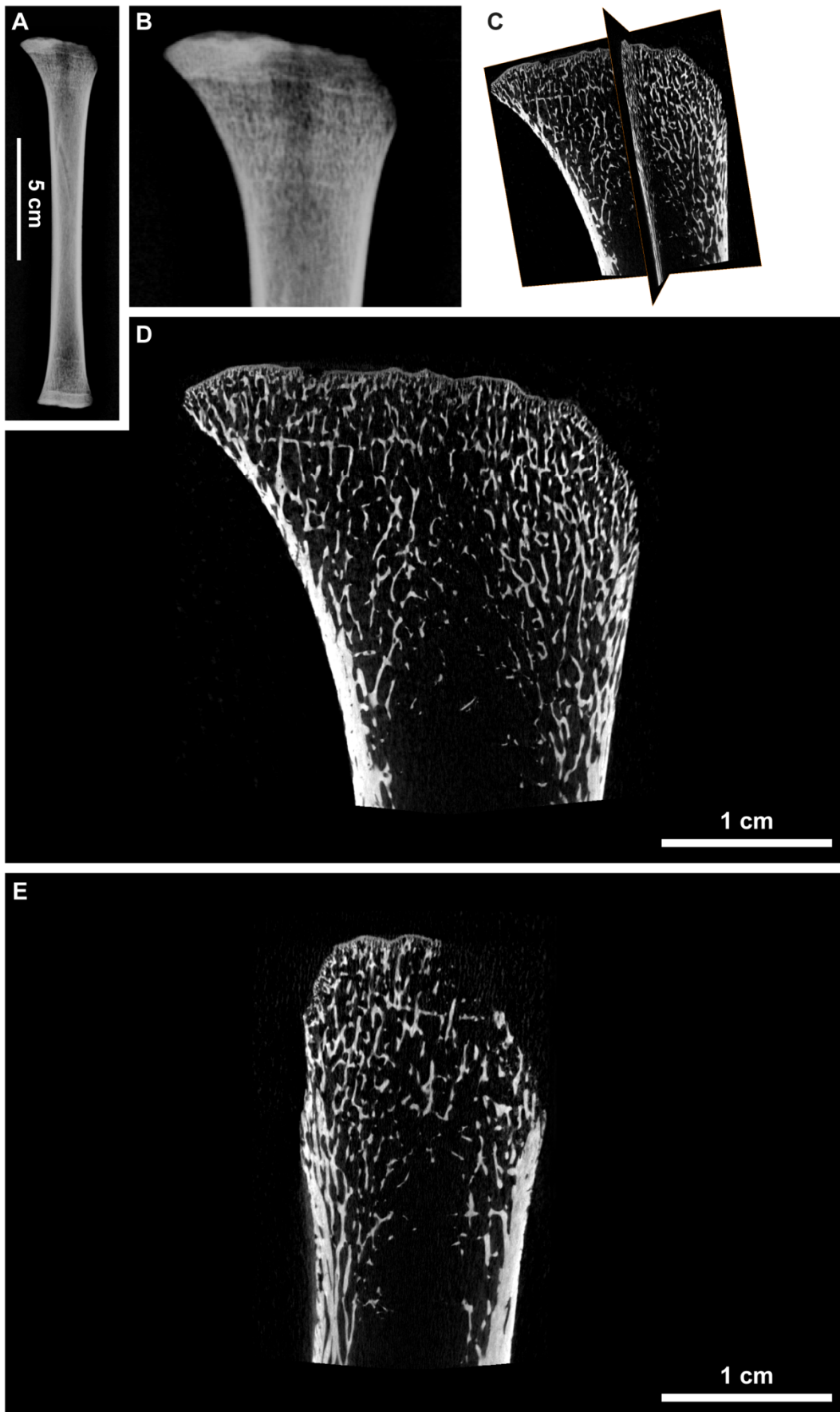


Abbildung 17: Individuum 17K, rechter Femur, 1,5 – 2,5 Jahre: A) Übersichtsrontgenbild, B) Detailrontgenbild des distalen Diaphysenendes. C) μ CT 3D-Visualisierung, Kombination sagittale und coronale Schnittebene D) μ CT-Schnittebene coronal E) μ CT-Schnittebene sagittal F) 3D-Visualisierung des distalen Diaphysenendes mit 2 HL (Schrägansicht) G) 3D-Visualisierung der proximalen HL 2 (Draufsicht) H) 3D-Visualisierung der distalen HL 1 (Draufsicht)



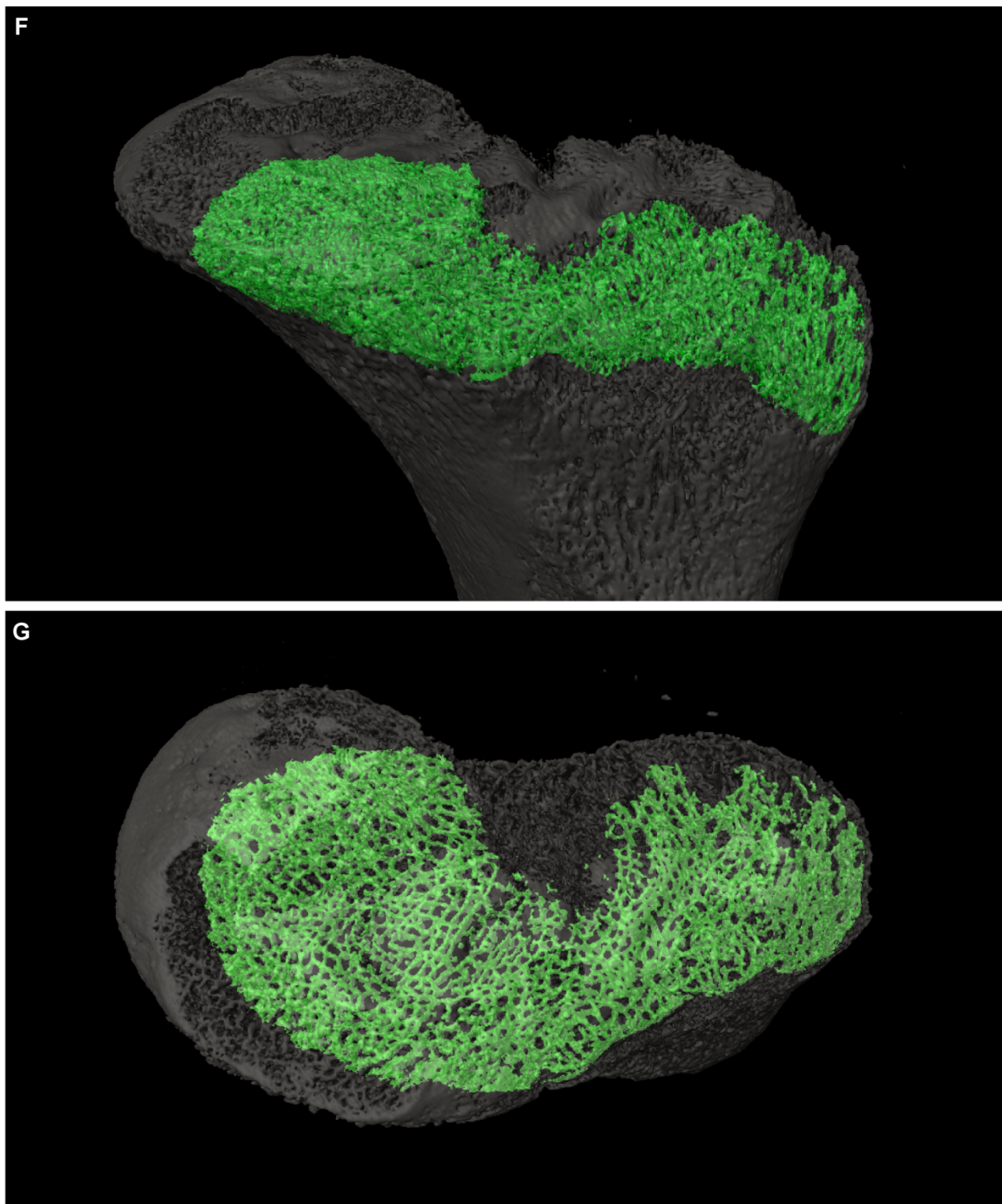
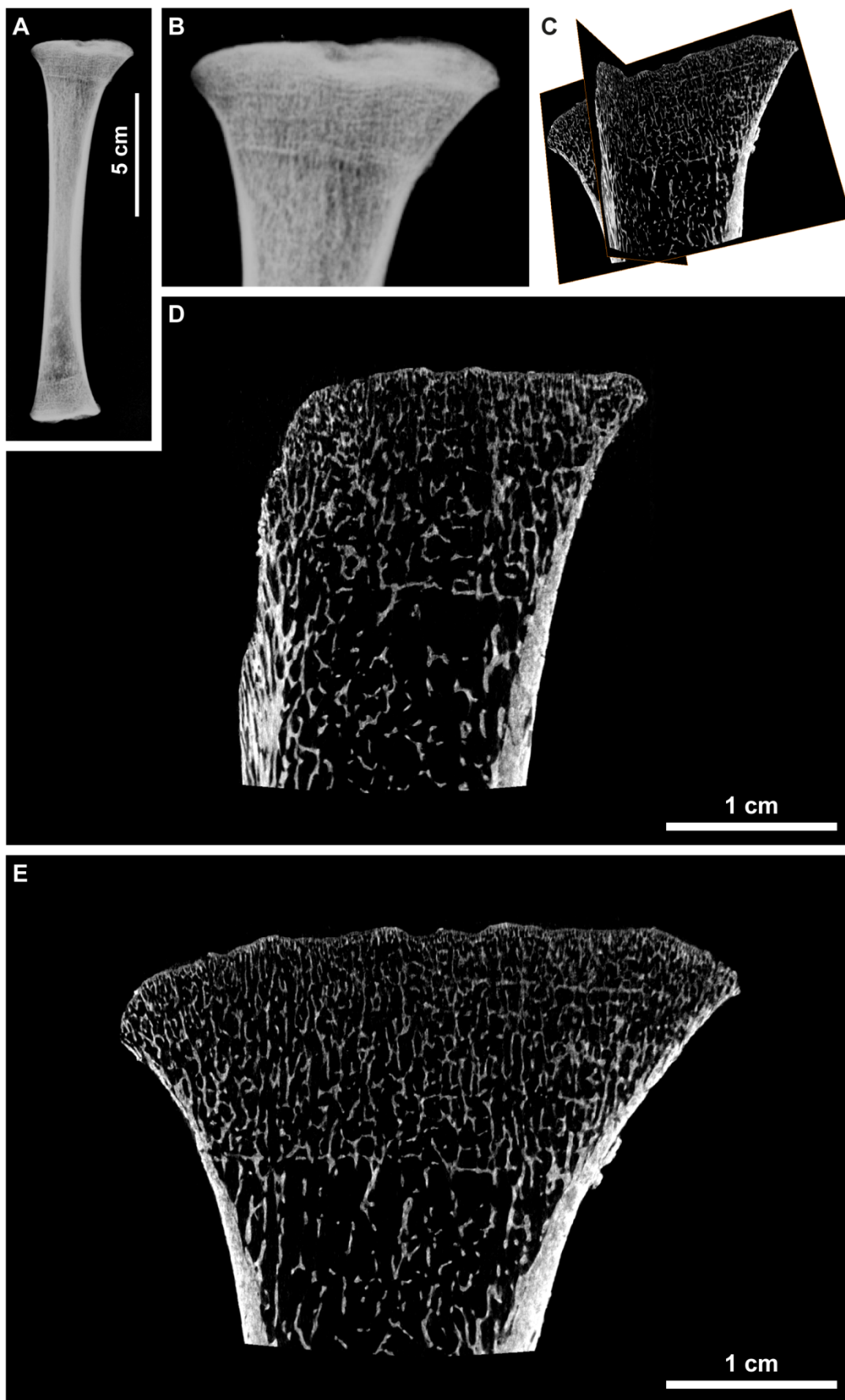


Abbildung 18: Individuum 54K, linke Tibia, 2 – 3 Jahre: A) Übersichtsröntgenbild B) Detailröntgenbild des proximalen Diaphysenendes C) μ CT 3D-Visualisierung, Kombination sagittale und coronale Schnittebene D) μ CT-Schnittebene coronal E) μ CT-Schnittebene sagittal F) 3D-Visualisierung des proximalen Diaphysenendes mit der HL (Schrägsicht) G) 3D-Visualisierung der HL (Draufsicht)



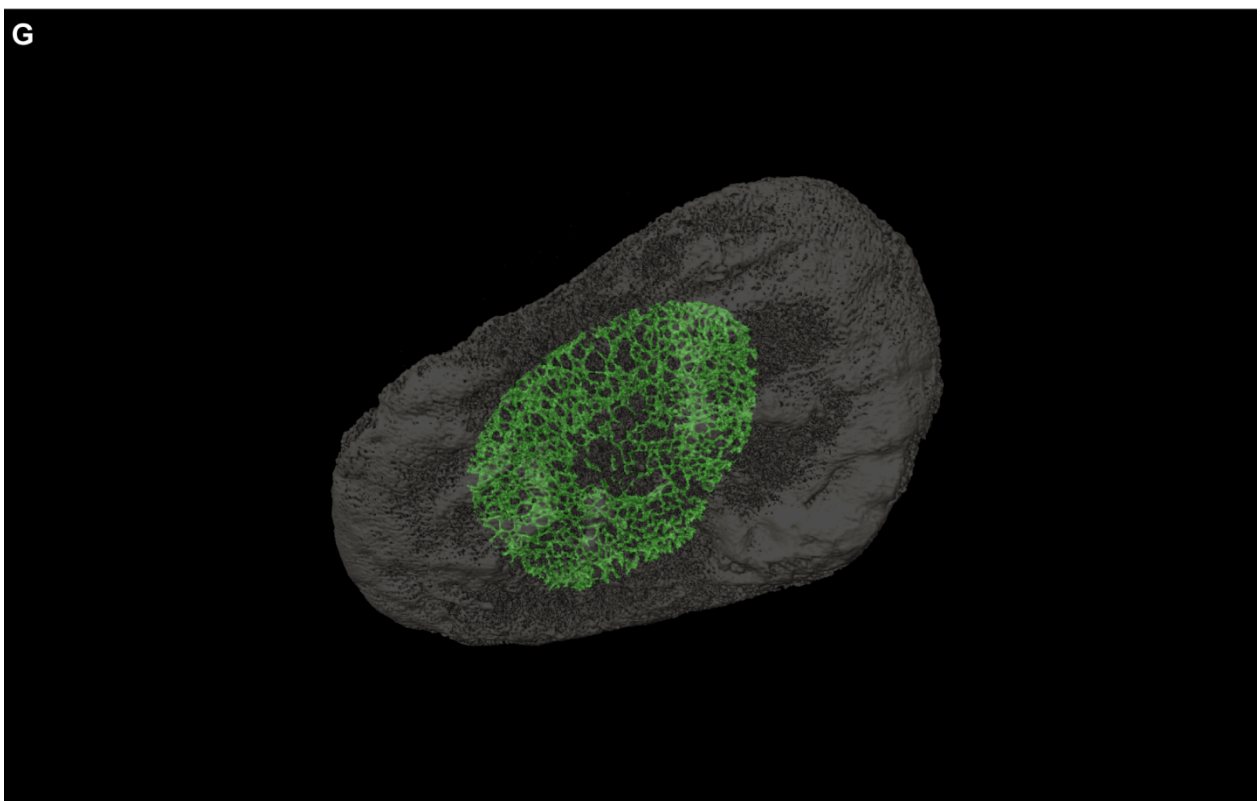
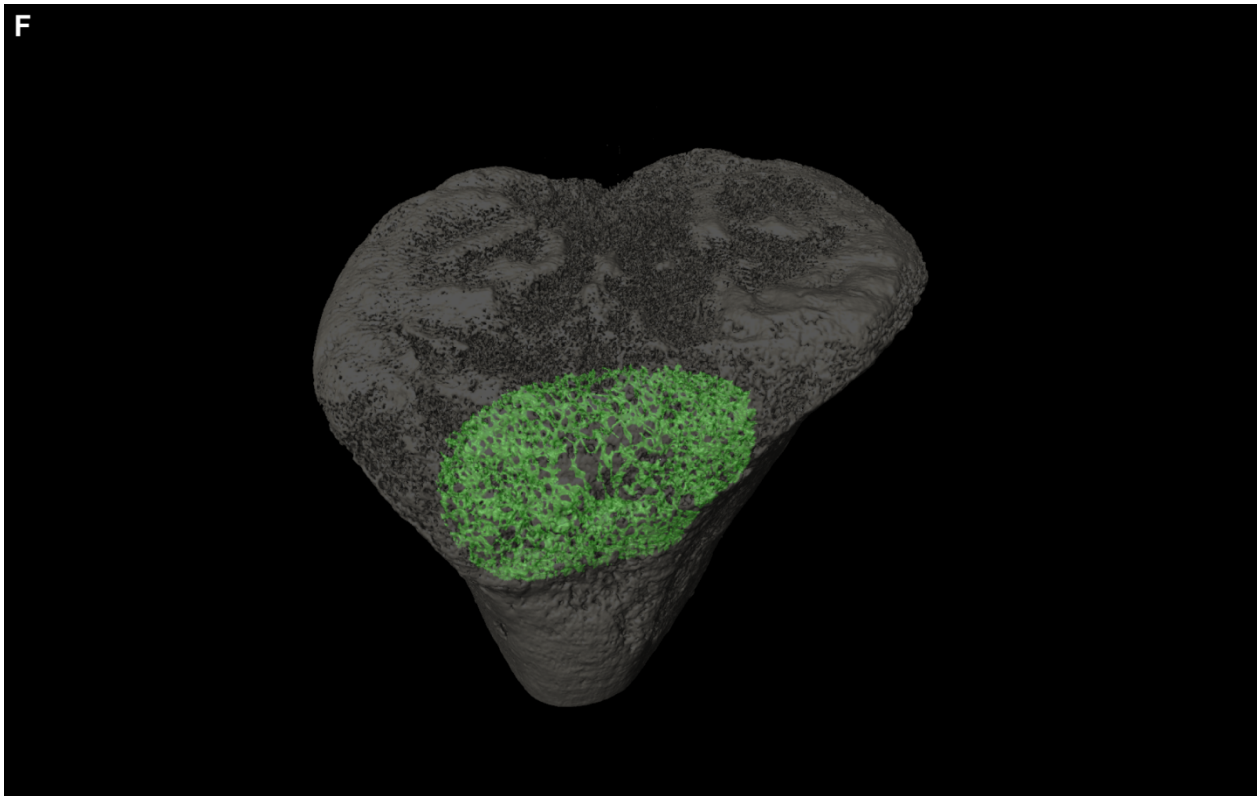
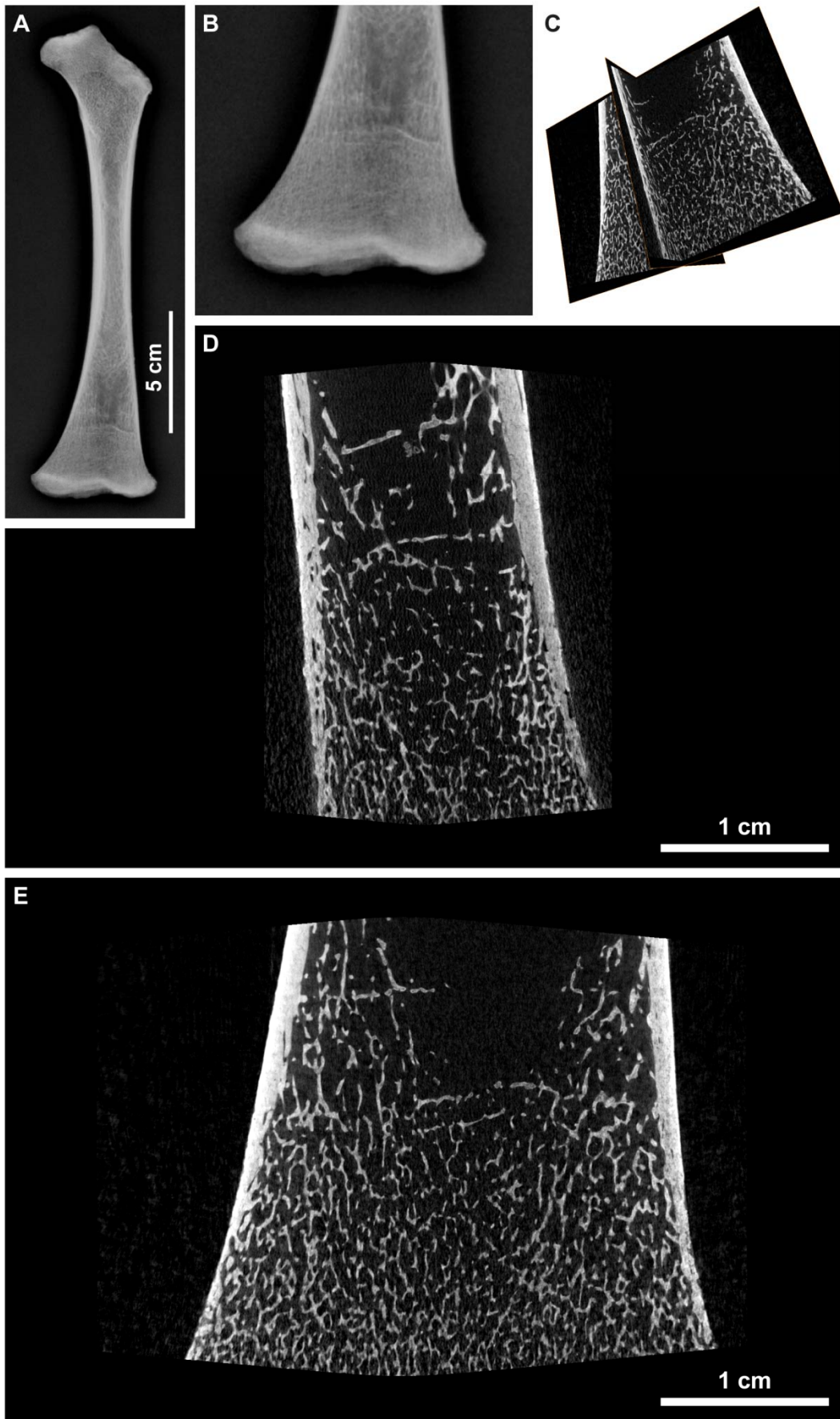


Abbildung 19: Individuum 64, rechter Tibia, 2 – 3 Jahre: A) Übersichtsröntgenbild B) Detailröntgenbild des proximalen Diaphysenendes C) μ CT 3D-Visualisierung, Kombination sagittale und coronale Schnittebene D) μ CT-Schnittebene, sagittal. E) μ CT-Schnittebene, coronal F) 3D-Visualisierung des proximalen Diaphysenendes mit HL (Schräganisicht) G) 3D-Visualisierung der HL (Draufsicht)



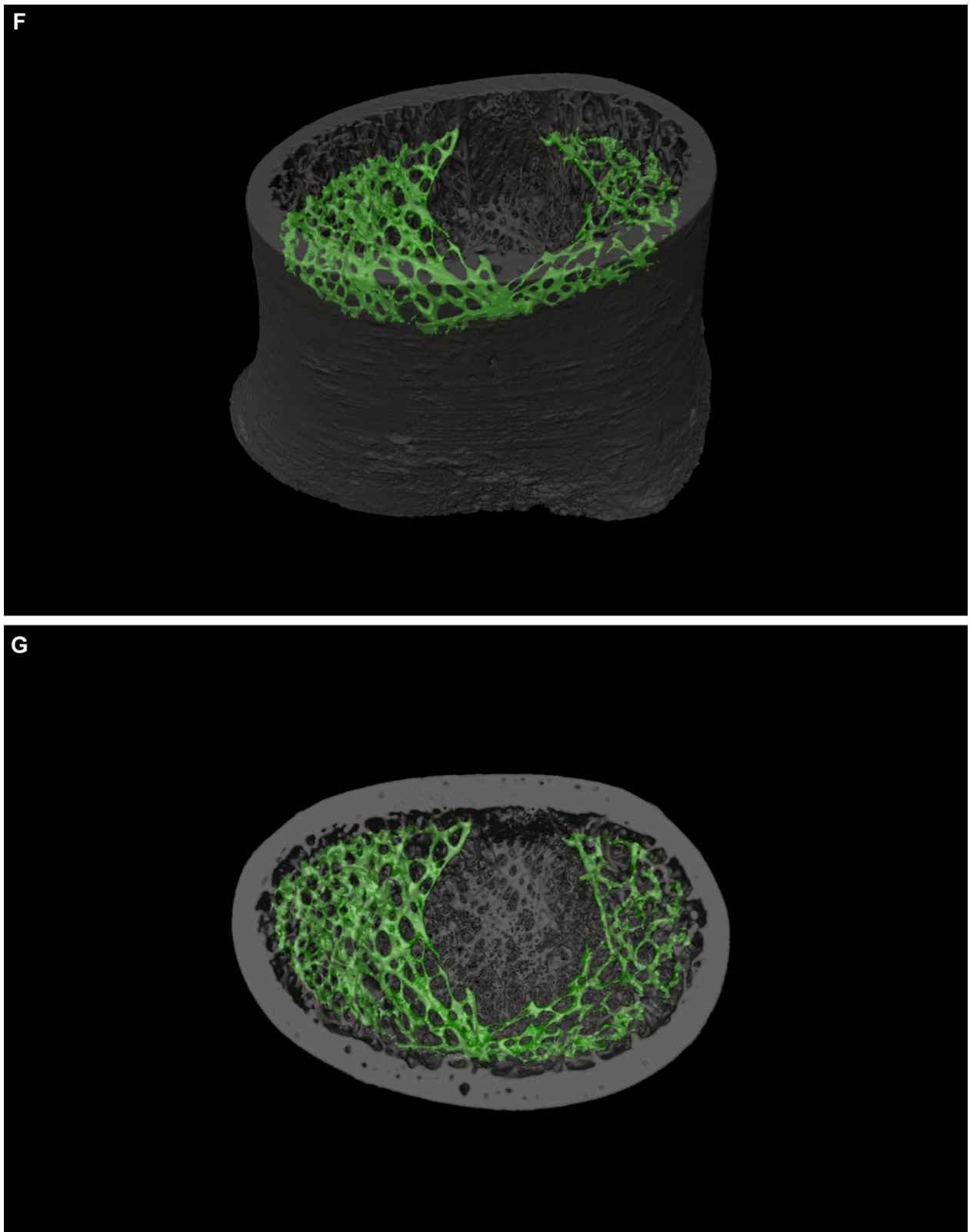
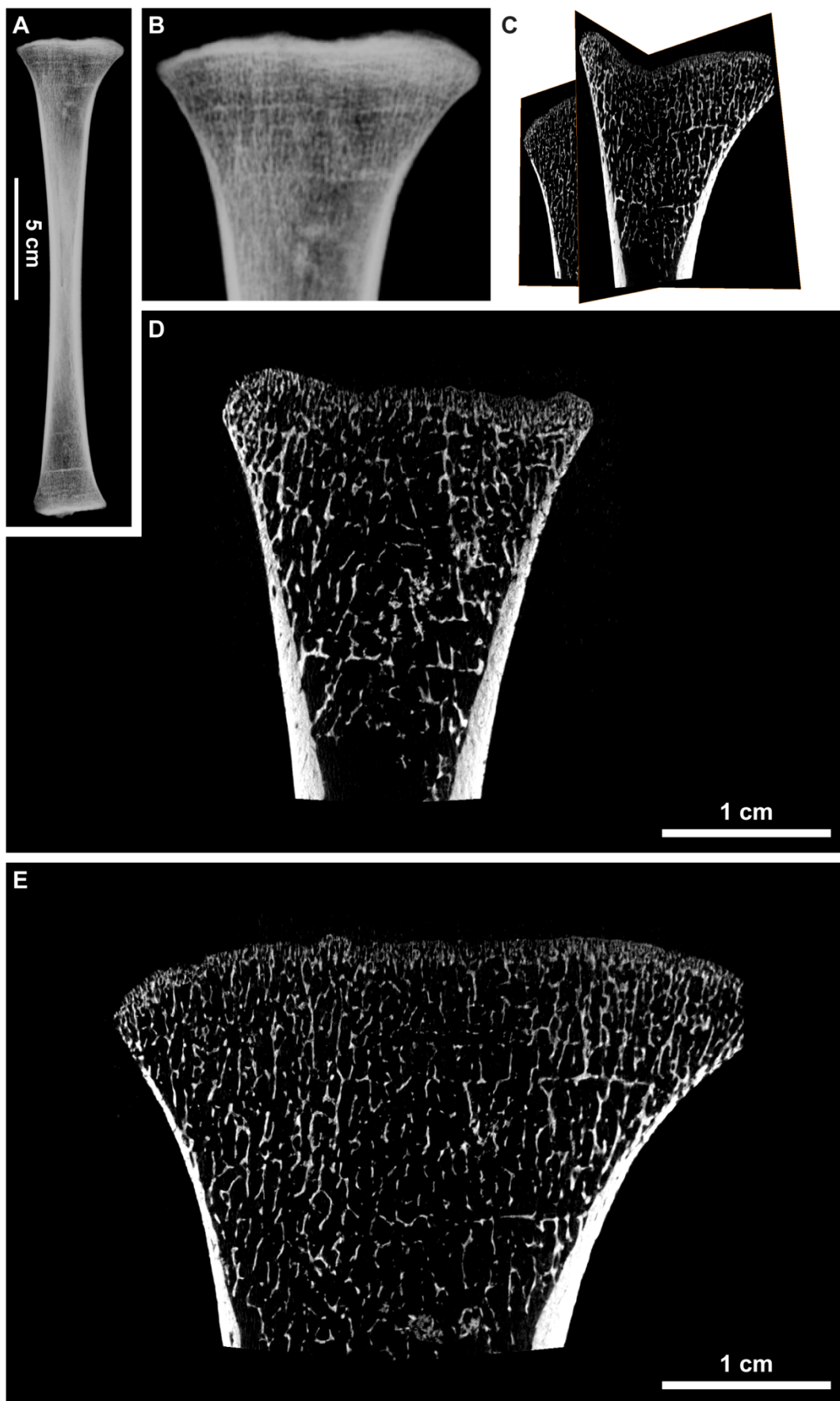


Abbildung 20: Individuum 64, linker Femur, 2 – 3 Jahre: A) Übersichtsröntgenbild B) Detailröntgenbild des distalen Diaphysenendes. C) μ CT 3D-Visualisierung, Kombination sagittale und coronale Schnittebene D) μ CT-Schnittebene, sagittal (Abschnitt des distalen Diaphyse) E) μ CT-Schnittebene, coronal F) 3D-Visualisierung des distalen Diaphysenendes mit der proximalen HL (Schrägansicht) G) 3D-Visualisierung der HL (Draufsicht)



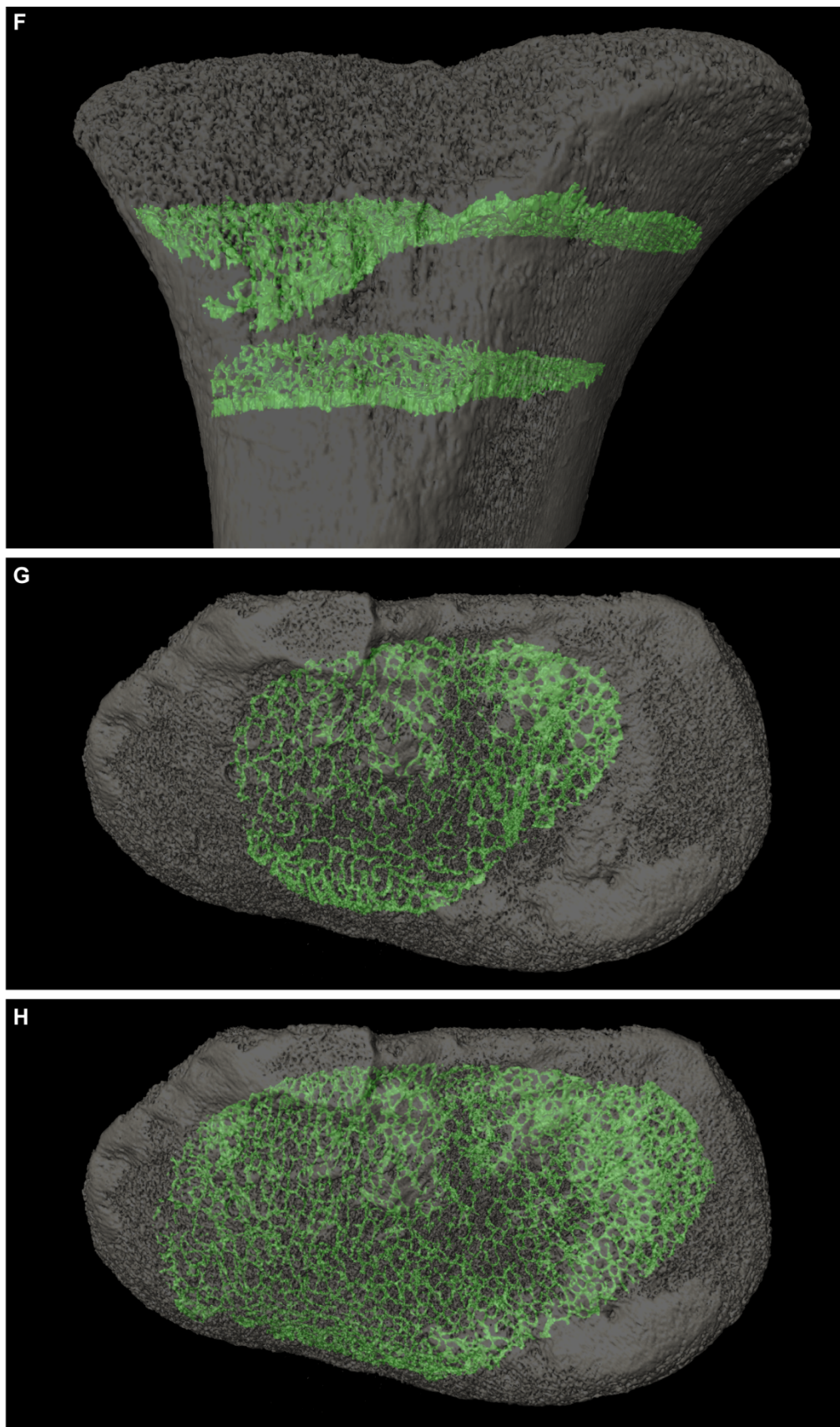
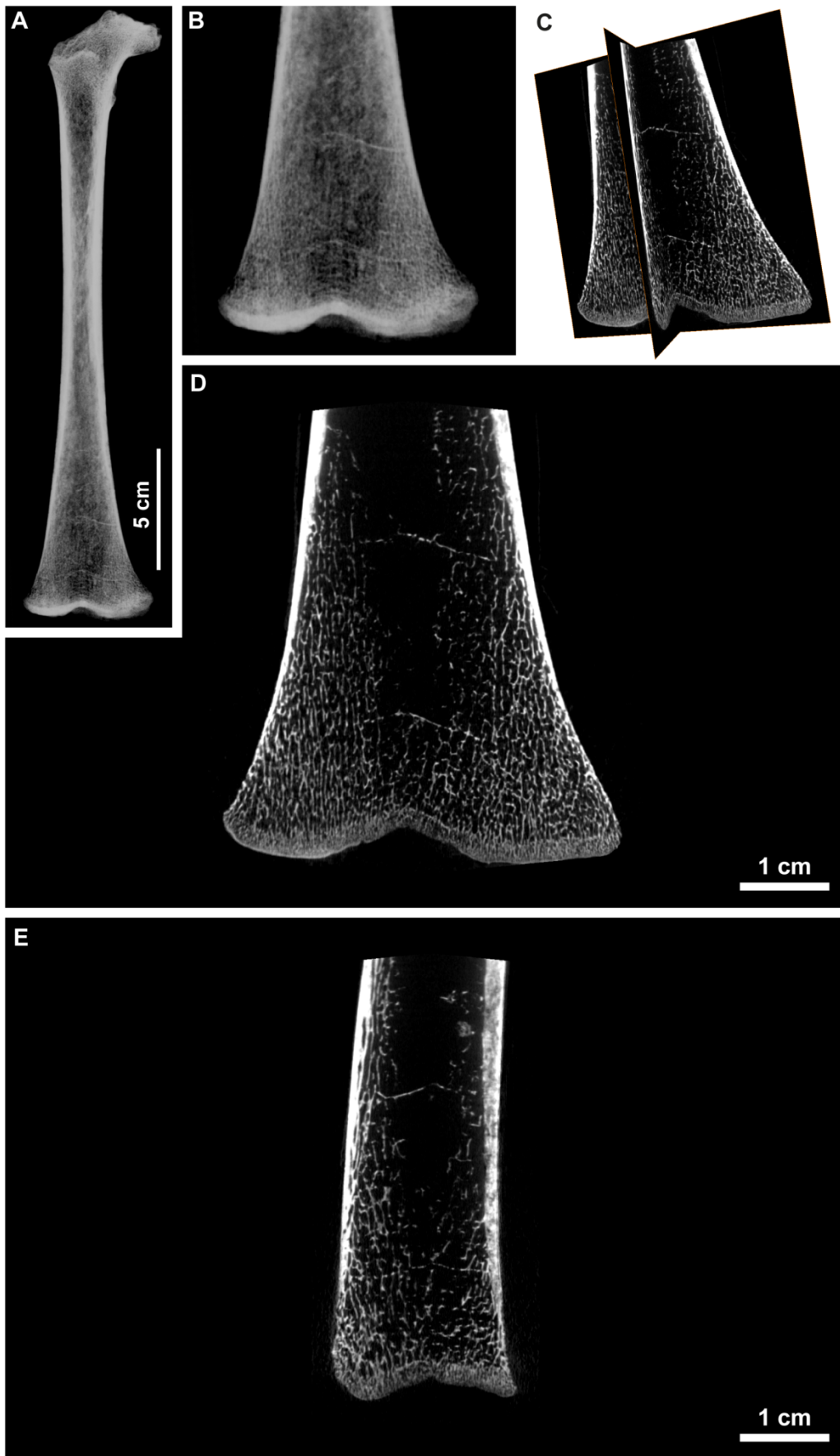


Abbildung 21: Individuum 12K, rechter Tibia, 3 – 5 Jahre: A) Übersichtsröntgenbild B) Detailröntgenbild des proximalen Diaphysenendes C) μ CT 3D-Visualisierung, Kombination sagittale und coronale Schnittebene D) μ CT-Schnittebene, sagittal. E) μ CT-Schnittebene, coronal F) 3D-Visualisierung des proximalen Diaphysenendes mit 2 HL (Schrägsicht) G) 3D-Visualisierung der distalen HL 2 (Draufsicht) H) 3D-Visualisierung der proximalen HL 1 (Draufsicht)



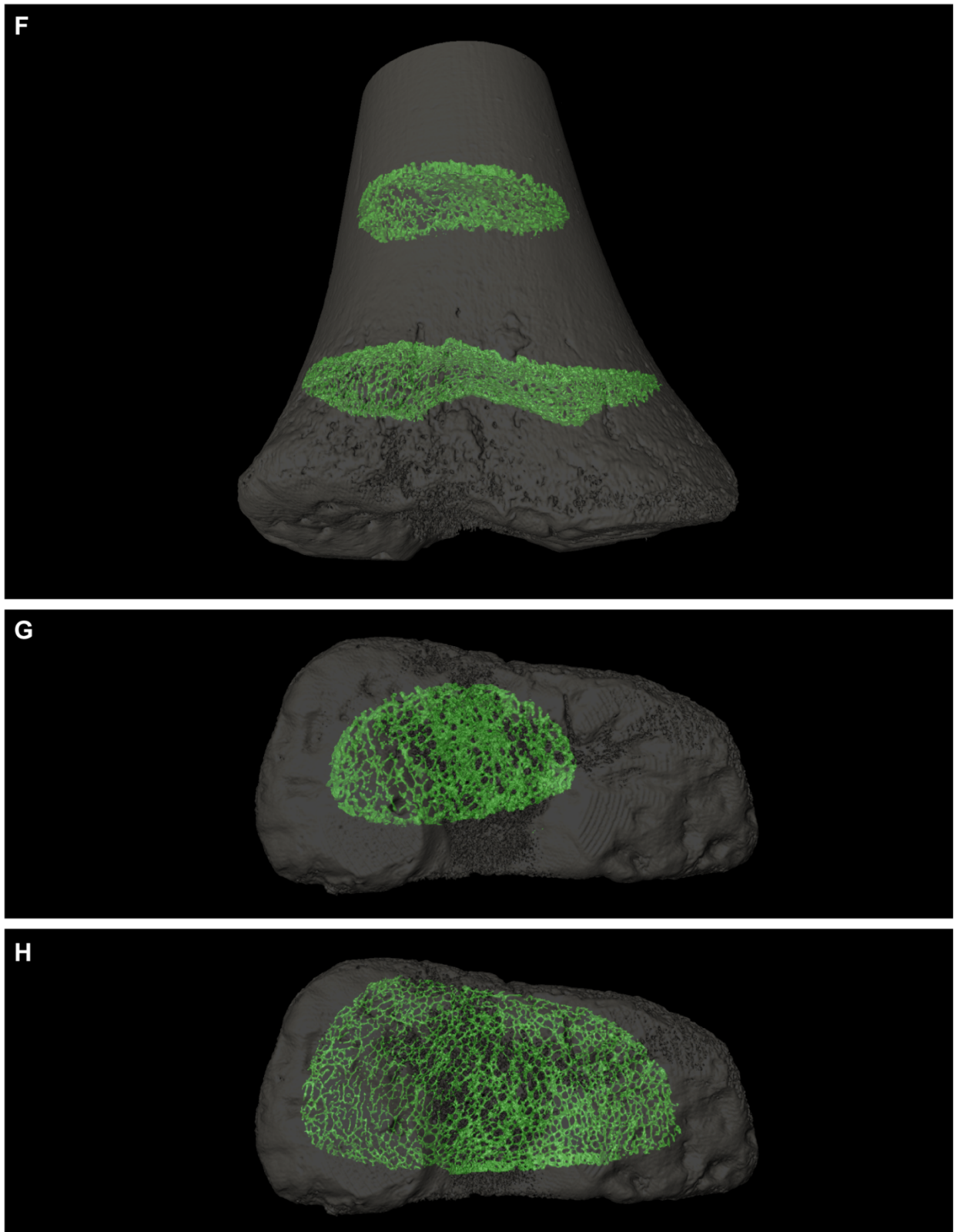


Abbildung 22: Individuum 12K, rechter Femur, 3 – 5 Jahre: A) Übersichtsröntgenbild, B) Detailröntgenbild des distalen Diaphysenendes. C) μ CT 3D-Visualisierung, Kombination sagittale und coronale Schnittebene D) μ CT-Schnittebene, coronall E) μ CT-Schnittebene, sagittal F) 3D Visualisierung der beiden HL (Schrägsicht) G) 3D-Visualisierung der proximalen proximalen HL (Draufsicht) H) 3D-Visualisierung der distalen HL (Draufsicht)

3.2. Ergebnisse der statistischen Auswertung

3.2.1 Knochenvolumendichte (BV/TV) in der Harris Line und den Vergleichsregionen

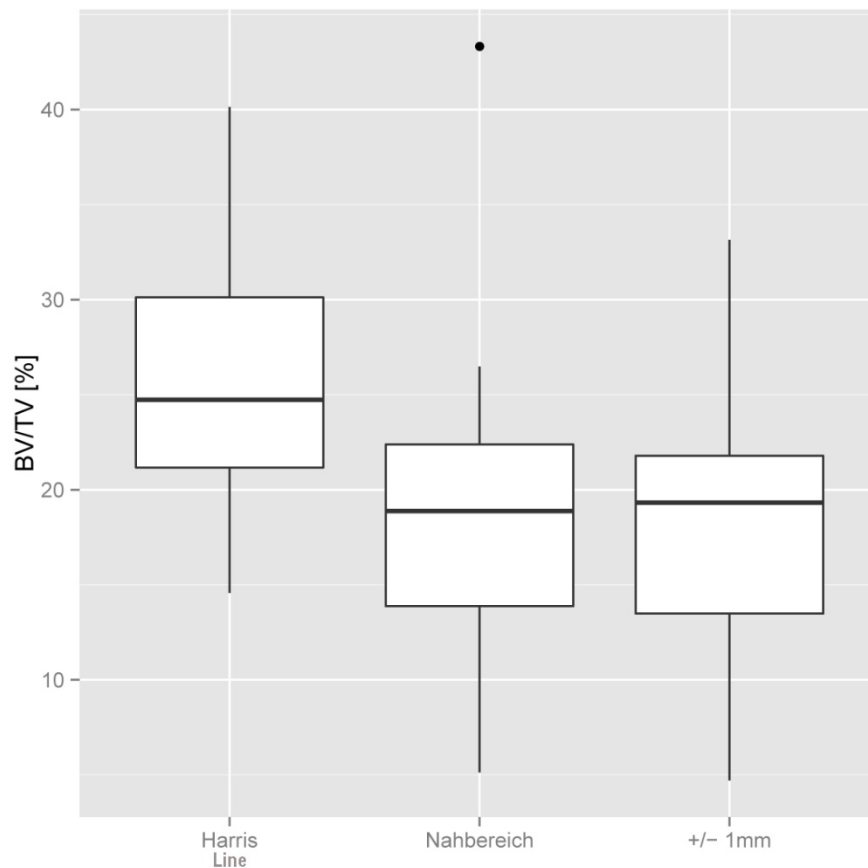


Abbildung 23: Knochenvolumendichte (BV/TV) in der Harris Line und in der unmittelbar an die HL angrenzenden Region (Nahbereich), sowie in der in 1 mm Abstand zur HL lokalisierten Vergleichsregion (+/- 1mm).

Die Knochenvolumendichte BV/TV betrug in der HL im Durchschnitt $25,9\% \pm 7,1\%$, wobei das Minimum bei $14,6\%$ und das Maximum bei $40,1\%$ lagen. Im Vergleich dazu zeigte der Nahbereich einen Mittelwert $19,3\% \pm 9,1\%$, ein Minimum von $5,1\%$ und ein Maximum von $43,3\%$. In der Entfernung von 1mm von der HL waren BV/TV-Werte von $18,0\% \pm 7,1$ (Durchschnitt), $4,7\%$ (Min.) und $33,1\%$ (Max.) ermittelt worden. Für beide Vergleichsregionen bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zur Harris Line.

3.2.2 Knochenvolumendichte (BV/TV) in der zentralen und peripheren Zone der Harris Line

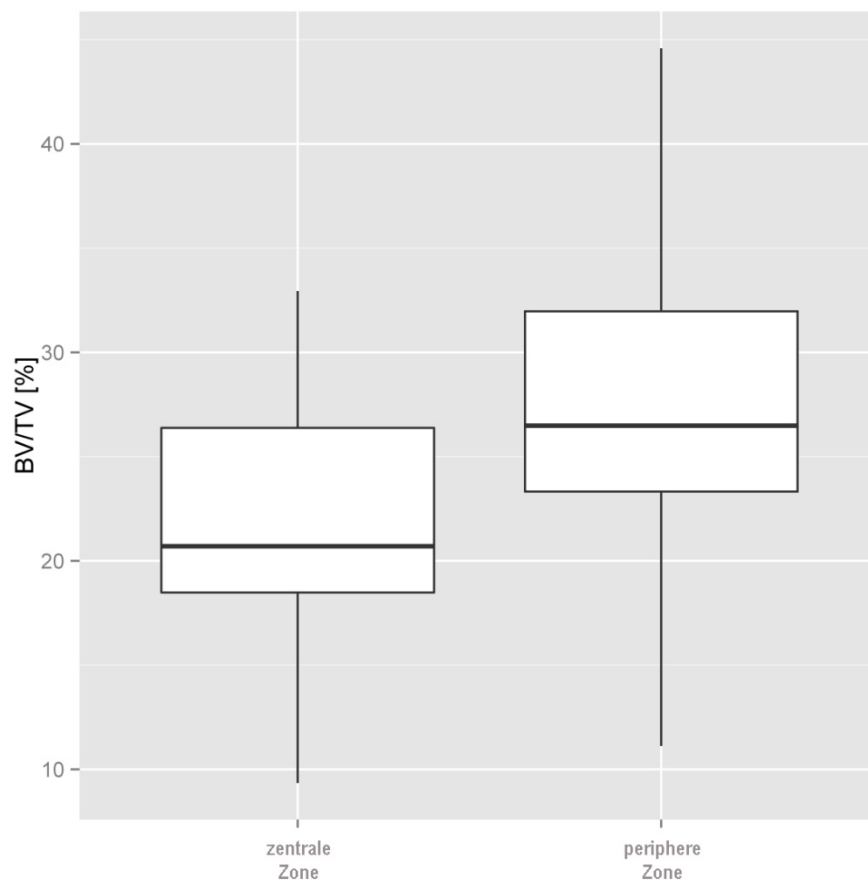


Abbildung 24: Knochenvolumendichte (BV/TV) in der zentralen, in der Mitte des Markraums gelegenen Zone und im peripheren, kortikalisnahen Areal der Harris Line.

Für die Zentralzone der Harris Line war das arithmetische Mittel der Knochenvolumendichte $21,3\% \pm 6,1$ während für den peripheren Bereich dieser Wert bei $27,4\% \pm 8,4\%$ lag. Das Minimum betrug im Zentrum $9,4\%$ und im peripheren Areal $11,1\%$. Die Maximalwerte waren $32,9\%$ (zentral) bzw. $44,6\%$ (peripher). Bezüglich des BV/TV war ein signifikanter Unterschied zwischen der zentralen und der peripheren Zone der Harris Line ($p < 0,001$) nachweisbar.

3.2.3 Trabekeldicke (Tb.Th.) in der Harris Line und den Vergleichsregionen

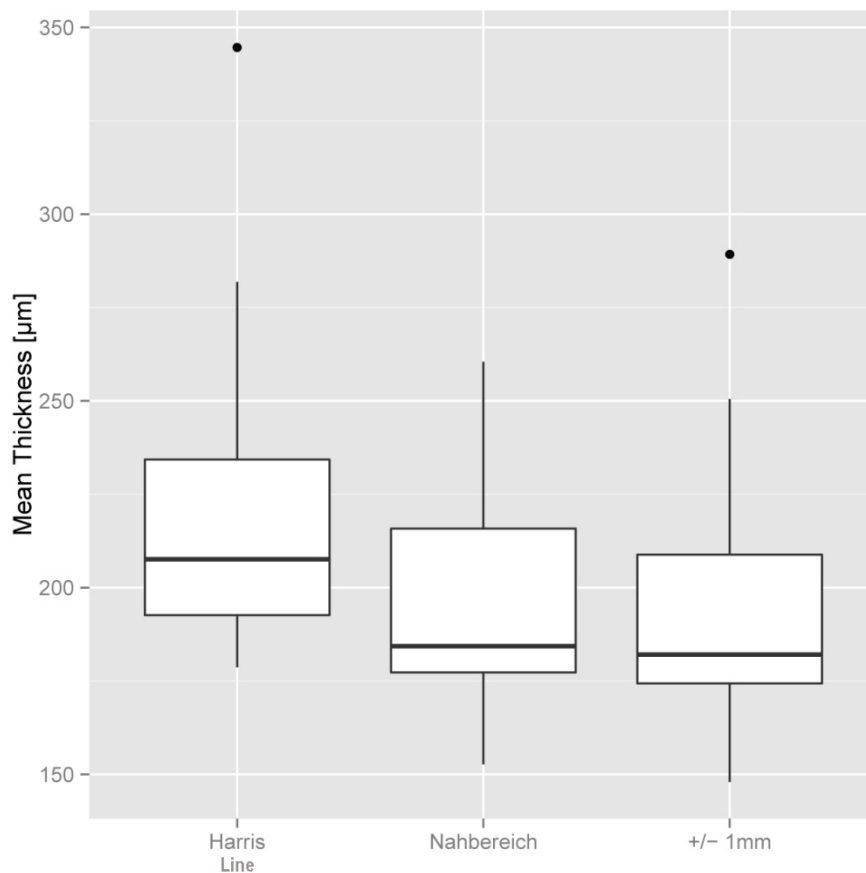


Abbildung 25: Trabekeldicke (Tb.Th.) in der Harris Line und in der unmittelbar an die HL angrenzenden Region (Nahbereich), sowie in der in 1 mm Abstand zur HL lokalisierten Vergleichsregion (+/- 1mm)

Die durchschnittliche Trabekeldicke in der HL war $223,1\mu\text{m} \pm 45,8\mu\text{m}$ wobei der kleinste Wert bei $178,7\mu\text{m}$ und der größte bei $344,7\mu\text{m}$ lagen. Im der unmittelbaren Nähe der HL betrugen die Werte $195,9\mu\text{m} \pm 32,3\mu\text{m}$ (Mittelwert), $152,7\mu\text{m}$ (Minimum) und $260,5\mu\text{m}$ (Maximum). In der Entfernung von 1mm konnten ein arithmetisches Mittel der Trabekeldicke von $194,2\mu\text{m} \pm 37,8\mu\text{m}$, ein Minimalwert von $148,0\mu\text{m}$ und ein Maximum von $289,3\mu\text{m}$ gemessen werden. Die Unterschiede in der Trabekeldicke zwischen der Harris Line und den untersuchten Vergleichsregionen war signifikant ($p < 0,001$).

4. Diskussion

Harris Lines sind Zonen im Röhrenknochen die eine höhere Röntgendichte aufweisen und die man im Röntgenbild als transversale Linien erkennen kann. Diese Strukturen wurden nach ihrem Entdecker Henry Albert Harris benannt. Die Ätiologie ist nicht vollständig geklärt. Als Ursachen stehen Mangelernährung und schwere Krankheiten zur Diskussion (Hughes et al. 1996).

Da nur wenige Publikationen vorliegen in denen die Morphologie der Harris Lines beschrieben worden ist (Inokuchi et al. 2000, Egawa et al. 200, Müllan (2006), war es das Ziel der vorliegenden Untersuchungen die Struktur der Harris Lines (HL) mit der „normalen“ sie umgebenden Spongiosa zu vergleichen. Bisher war außerdem noch nie eine dreidimensionale Morphometrie der HL durchgeführt worden. Durch die Bestimmung der Trabekeldicke und des Knochenvolumens in der HL soll diese Lücke geschlossen werden.

Dazu wurden in dieser Arbeit 58 Knochen (Femur und Tibia) aus Gaaden bei Wien untersucht. Diese Proben stammten aus einer archäologischen Grabung, die in der Kirche und im Kirchhof von Gaaden im Rahmen von Renovierungsarbeiten durchgeführt wurde. Dieses Knochenmaterial stammte ausschließlich von subadulten Individuen im Alter von 0 – 21 Jahren (Neonatus bis Spätjuvenil) und konnte dem Barock zugeordnet werden. Die für die Untersuchungen verwendeten Knochen stammen alle aus dieser einen Grabung. Todesursache sowie Lebensumstände der Individuen konnten aufgrund fehlender Quellen nicht ermittelt werden.

In einer großen Anzahl von Knochen konnten röntgenologisch Harris Lines gefunden werden. Konventionelle Röntgenbilder waren vor allem deshalb angefertigt worden, um für die μ CT-Untersuchung geeignete Knochen auswählen zu können. Auffällig war aber doch, dass bei keinem Knochen von einem Individuum das vor dem ersten Lebensjahr verstorben war, röntgenologisch eine Harris Line nachweisbar war.

Einige Autoren wie Schwager und Gindhart fanden auch bei Neugeborenen Harris Lines. Sie schlossen daraus, dass die, diese Linien auslösenden Ursachen, bereits intrauterin auf das Ungeborene eingewirkt hatten. Daher muss die Mutter während der Schwangerschaft diesen schädlichen Einflüssen ausgesetzt gewesen sein (Schwager Gindhart 1969).

Harris vermutete, dass die Ausbildung dieser Linien ein häufig auftretendes Ereignis war, das durch den natürlichen Gewichtsverlust des Neugeborenen in den ersten vier Lebenswochen hervorgerufen wird. Diese Linien wurden auch dann ausgebildet, wenn es Probleme während der Stillperiode gab (Harris 1931).

Ein Grund dafür, dass im Skelettmaterial keine HL bei Neugeborenen nachweisbar waren, könnte sein, dass diese Individuen sehr bald nach der stressauslösenden Situation verstorben sind. Für die Ausbildung von Harris Lines ist eine Gesundung und Wiederaufnahme des Wachstums erforderlich (Harris 1931)

Sie bilden sich im Röntgenbild also erst im Laufe des fortgesetzten Wachstums und nach Beendigung der Stresseinwirkung aus. Wenn aber die schlechten Lebensbedingungen oder die schwere Erkrankungen zum Tod führten, so konnten die Harris Lines nicht ausgebildet werden und sind daher auch nicht darstellbar (Hühne-Osterloh 1989).

Die von Gindhart und Garn et al. festgelegten methodischen Kriterien für die Erfassung der HL wurden für diese Untersuchungen übernommen (Gindhart 1969, Garn et al. 1967). Dabei wurden die Harris Lines visuell begutachtet und die Linien wurden nur dann als vollständige Harris Lines gewertet wenn zumindest die Hälfte der Breite des Schaftes von ihnen überspannt wurde.

Bei einigen Proben (z.B.: 17K Tibia links; Abb.: 16) konnten mehrere zarte transversale Linien im Röntgenbild beobachtet werden, die aber in den μ -CT Scans nicht nachweisbar waren. Da ein Röntgenbild ein Summationsbild darstellt, könnten diese Linien durch Überlagerung einzelner Trabekel, die zufällig eine horizontale Ausrichtung hatten, zustande gekommen sein.

Manche Autoren wie Hughes et al. und Kühl unterschieden in ihren Arbeiten feine und starke Harris Lines (Hughes et al. 1996, Kühl 1980). Nun ist es fraglich, ob es sich bei den gefundenen schwachen transversalen Linien tatsächlich um „wirkliche“ HL, oder ob es sich nur um eine zufällige Projektion von Trabekeln, also ein Bestimmungsartefakt handelte. Die Tatsache, dass in den vorliegenden Untersuchungen der Harris Lines mittels μ CT, die im Röntgenbild dargestellten zarten Linien nicht mehr gefunden werden konnten, lässt das μ CT als ein geeignetes Mittel zur Überprüfung der röntgenologischen Diagnose erscheinen. Möglicherweise könnte mittels μ CT eindeutig bestimmt werden, ob eine Harris Line vorliegt oder nicht. Damit könnten die bekannten Schwierigkeiten bei der objektiven Bestimmung der Anzahl der Harris Lines (Suter 2008) vermieden oder zumindest vermindert werden.

Um diese Frage zweifelsfrei zu klären müsste allerdings zuerst eine systematische Untersuchung an einer sehr viel größeren Stichprobe als der vorliegenden durchgeführt werden.

Der Hauptzweck dieser Diplomarbeit war es aber, die Eignung mikroradiographischer Methoden für die Strukturaufklärung und die morphometrische Beschreibung von Harris Lines zu untersuchen.

Deshalb wurden 9 Knochen für die μ CT Scans ausgewählt, bei denen die Harris Lines im Röntgenbild gut zur Darstellung kamen. Dabei handelte es sich um 4 Femora und 5 Tibiae von 6 verschiedenen Individuen im Alter von etwa 0 – 5 Jahren. Aufgrund von technischen und organisatorischen Gründen, konnten nur junge Individuen aus der Altersklasse Infans I untersucht werden. Das verwendete in-vivo μ CT, ist eigentlich dafür konstruiert, lebende Versuchstiere wie Ratten und Mäuse zu scannen und erlaubt nur die Untersuchung von Präparaten bis zu einem bestimmten Probendurchmesser. Femora und Tibiae von älteren und größeren Individuen hätten also zersägt und die Integrität der Harris Line dadurch zerstört werden müssen. Außerdem waren die durch freundliche Kooperation von der Medizinischen Universität Graz dankenswerterweise zur Verfügung gestellten Scanzeiten nicht unbegrenzt. Aus diesen Gründen wurde das μ CT-Sample auf die Angehörigen der Altersklasse Infans I beschränkt.

Die Stichprobe ist aufgrund der Herkunft aus ein und derselben archäologischen Grabung, derselben Zeitstellung, der geographischen Herkunft und des engen Altersspektrums sehr homogen. Durch die relativ geringe Anzahl von Individuen im Gaadener Sample, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in 3 Fällen Femur und Tibia von demselben Individuum untersucht. Dadurch entsteht eine unerwünschte Redundanz. Eine höhere Individuenzahl wäre hier sicher wünschenswert gewesen.

Das μ CT ist ein zerstörungsfreies Untersuchungsverfahren, kann aber aufgrund des erheblichen materiellen und zeitlichen Aufwandes wohl in naher Zukunft nicht als Routineverfahren für die Detektion von HL in Betracht gezogen werden.

Müllan (2006) die ebenfalls μ CT-Scans von Harris Lines durchgeführt und als Basis für eine morphologische Beschreibung genutzt hat, führt an, dass das μ CT jedoch billiger ist als etwa die Herstellung von unentkalkten Dünnschliffen. Außerdem bestehen weitaus bessere dreidimensionale Rekonstruktionsmöglichkeiten als bei histologischen Gewebeschnitten (Müllan 2006).

Der große Vorteil der μ CT Untersuchungen ist es, dass Bilder in jeder beliebigen Raumrichtung und Schichtdicke aus dem vorhanden gescannten Datensatz rekonstruierbar sind. Auf diese Weise können diese Daten für die Beantwortung verschiedenster Fragestellungen herangezogen werden.

Die morphometrische Messungen der Trabekeldicke bzw. Knochenvolumendichte der HL mittels μ CT Daten wurden noch von keinem Autor durchgeführt. Verschieden Studien beschrieben die HL bezüglich ihrer Struktur verbal, wie z. B.: Siffert und Katz (Siffert und Katz 1983). Inokuchi et al fertigten makroskopische Schnitte an, die sie dann auch im Rasterelektronenmikroskop (REM) untersuchten und beschrieben (Inokuchi et al 2000). Eine Quantifizierung der charakteristischen Strukturen der HL wurde dabei aber nicht durchgeführt.

Die Messergebnisse dieser Arbeit zeigten, dass die HL eine Linie erhöhter Knochenvolumendichte ist und sich signifikant von der umgebenden Spongiosa unterscheidet. Die Harris Line ist also nicht nur durch die horizontale Ausrichtung ihrer Trabekel charakterisiert, diese sind auch dicker und die Abstände und Poren zwischen ihnen sind kleiner.

Der Vergleich zwischen verschiedenen topographischen Arealen innerhalb der HL ergab, dass das BV/TV im Zentrum signifikant niedriger war als in der Peripherie. Das könnte darauf zurück zu führen sein, dass sich im Laufe des Wachstums die Markraumhöhle in Richtung auf die Epiphysen ausdehnt. Dabei wird Spongiosa resorbiert und zwar zuerst im Zentrum des Markraums.

Bei den in dieser Studie untersuchten Individuen, die für das μ CT ausgewählt wurden, scheint außerdem das BV/TV mit der Entfernung von der ehemaligen Wachstumsfuge abzunehmen, während die Trabekeldicke zunimmt. Dies war besonders bei Individuum 81 gut zu erkennen (Abb.: 14), da sich in diesem Knochen 4 befanden.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Siffert und Katz (Siffert und Katz 1983), die im Tierexperiment histologische Schnitte untersuchten. In ihren Studien fanden sie durch qualitative Beschreibung, dass die Trabekelanzahl mit steigender Entfernung zur Epiphyse abnahm, während die Trabekeldicke zunahm. Es wurden in dieser Studie allerdings keine genau Messungen durchgeführt, die Strukturen wurden lediglich beschrieben.

Inokuchi et al. kamen in ihren rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen von Knochenquerschnitten zu ähnliche Ergebnisse wie sie in dieser Diplomarbeit präsentiert werden. Sie fanden eine poröse Struktur im Zentrum und im Randbereich zeigten sich die Trabekelstrukturen „membranöser“, wobei wohl eine eher plattenförmige Struktur gemeint war. Weiters fanden sie in ihren rasterelektronischen Untersuchungen dickere Trabekel im Bereich des Markraums (Inokuchi et al. 2000). Die in dieser Untersuchung analysierten axialen μ CT Bildern schienen im Bereich des Markraums ebenfalls dickere Trabekel aufzuweisen, während das BV/TV abnahm.

Interessanter Weise konnten Egawa et al. in ihrer Studie an Röhrenknochen zwar in der makroskopischen Untersuchung Unterschiede in der Struktur zwischen HL und restlicher Trabekelarchitektur erkennen, doch konnten sie in den folgenden elektronenmikroskopischen Untersuchungen keine Unterschiede zwischen den Trabekeln der Harris Line und der umgebenden Kortikalis feststellen (Egawa et al 2001). Diese Ergebnisse sind nur sehr schwer nachvollziehbar, da sich die Knochenstrukturen dieser Regionen (HL, umgebende Spongiosa) in den dreidimensionalen μ CT Darstellung deutlich voneinander unterscheiden.

Zusammenfassend kann folgendes gesagt werden: Die erstmals durchgeführten dreidimensionalen Messungen ergaben, dass die durchschnittliche Trabekeldicke in der Harris Line signifikant größer war als in der Umgebung. Bei den BV/TV Werten zeigte sich in der Harris Line ein deutlich höherer Prozentsatz als in den Schichten darüber und darunter. Die Mittelwerte lagen in der HL bei 25,9%, im angrenzenden Nahbereich bei 19,3% und in 1mm Entfernung bei 17,9%.

Die Verwendung mikroradiographischer und morphometrischer Methoden kann entscheidend zur Aufklärung der Struktur und der Dimensionen von Harris Lines beitragen. Auch die Bestimmungssicherheit und Reproduzierbarkeit von konventionellen, röntgenologischen Zählung von Harris Lines könnte erhöht werden, indem mittels μ CT abklärt wird, wann tatsächlich eine richtige Harris Line und wann eine Fehlbestimmung vorliegt.

Leider konnte in dieser Studie aufgrund von zeitlichen und organisatorischen Gründen nur eine kleine Stichprobe untersucht werden. Weiters konnte durch die Limitierung der Probengröße nur Präparate analysiert werden, die der Altersklasse Infans I angehörten. Für die Zukunft sollte angestrebt werden, diese Ergebnisse an einer deutlich größeren Sample und an älteren Individuen zu überprüfen und zu erweitern.

Literaturverzeichnis

- ALFONSO M. P., TOMPSON J. L., STANDEN V. G. (2005) Reevaluating Harris Lines – A Comparison Between Harris Lines and Enamel Hypoplasia. *Collegium Antropologicum* **29**: 393 - 408
- ALLISON M. J., MENDOZA D., PEZZIA A. (1974) A radiographic approach to childhood illness in precolumbian inhabitants of southern peru. *American Journal of physical Anthropology* **40**: 409 – 416
- AMEEN S., STAUB L., ULRICH S., VOCK P., BALLMER F., ANDERSON S. E. (2005) Harris Lines of the tibia across centuries: a comparison of two populations, medieval and contemporary in central europe. *Skeletal Radiology*. **34**: 279 – 284
- BALLOCK R T., O'KEEFE R. J. (2003) The Biology Of The Growth Plate. *Journal of Bone and Joint Sugery* **85A**: 715 – 726
- BATES, DOUGLAS M., MAECHLER M., BOLKER B. (2012) *lme4: Linear mixed-effekcts models using S4 classes*. R package version 0.999999-2. URL: <http://CRAN.R-project.org/package=lme4>
- BEHRINGER W. (2011) Kulturgeschichte des Klimas, 2.Auflage. Deutscher Taschenbuchverlag, München.
- BENNINGHOFF A., DRENCKHAHN D. (2008) Anatomie, Band 1. 17. Auflage. Urban und Fischer, Berlin.
- BERG van den Frans (2011) Angewandte Physiologie, Band 1. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Leipzig.
- BOYCE B. F., XING L. (2008) Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. **15**: 139 – 146
- CADET Edwin R. et al (2003) Mechanism Responsible for Longitudinal Growth of the Cortex: Coalescence of Trabecular Bone into Cortical Bone. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **85A**: 1739 - 1748
- CARLEVARO M: F., CERMELLI S., CANCEDDA R., DESCALZI CANCEDDA F. (2000) Vascular endothelial growth factor (VEGF) in neovascularization and chondrocyten

differentiation: auto-paracrine role during endochondral bone formation. *Journal of Cell Science* **113**: 59 - 69

CELESTE Anthony J., IANNAZZI J. A., TAYLOR R. C., HEWICK M., ROSEN V., WANG E. A., WOZNEY J. (1990) Identification of transforming growth factor β family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. *PNAS (Proceeding of the Natural Academy of Sciences)* **87**: 9843 - 9847

CHRIST B., WACHTLER F. (1998) Medizinische Embryologie, Ullstein Medical Verlagsgesellschaft, Wiesbaden.

CURREY J. D. (2002) Bones: Structure and Mechanics. Princeton University Press, Princeton.

DIMITRIOU R., JONES E., MCGONAGLE D., GLANNOUDIS P. V. (2011) Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Medicine* **9**: 66, doi:10.1186/1741-7015-9-66

DOUBE M., KŁOSOWSKI M.M., ARGANDA-CARRERAS I., CORDELIÉRES F., DOUGHERTY R.P., JACKSON J., SCHMID B., HUTCHINSON J.R., SHEFELBINE S.J. (2010) BoneJ: free and extensible bone image analysis in ImageJ. *Bone* **47**:1076-9. doi: 10.1016/j.bone.2010.08.023

DREIZEN S., SPITSKIS C. N., STONE R. E. (1964) The Influence of Age and Nutritional Status on „Bone Scar“ Formation in the Distal End of the Growing Radius. *American Journal of Physical Anthropology* **22**: 295 – 306

DREWS U. (1993) Taschenatlas der Embryologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.

EGAWA K., TAKIGUCHI R., INOKUCHI S., SUGAMIYA H., KIMURA T. (2001) Three dimensional ultrastructure of transverse (Harris) lines in the long bone. *Italian Journal of Anatomy and Embryology* **106 Suppl 1**: 135 -140

FIVAROFF E., DERYNCK R. (1998) A signalling system for osteoclast regulation. *Current Biology* **8**: R679 - 682.

FRITSCH H., KÜHNEL W. (2003) Taschenatlas der Anatomie, Band 2: Innere Organe. 8. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.

- GARN S. M., RAYMOND S. B. (1969) Bilateral Symmetry in Finer Lines of Increased density. *American Journal of Physical Anthropology* **31**: 89 – 92
- GARN S. M., SCHWAGER P. M. (1967) Age Dynamics of Persistent Transverse Lines in the Tibia. *American Journal of Physical Anthropology* **27**: 375 – 378
- GEVERS E., Van Der EERDEN B. C. J., KARPERIEN M., RAAP A. K., ROBINSON I. C. A. F., WIT J. M. (2002) Localization and Regulation of the Growth Hormone Receptor and Growth Hormone-Binding Protein in the Rat Growth Plate. *Journal of Bone and Mineral Research* **17**: 1408 - 1419
- GONZÁLEZ-REIMERS E., PÉREZ-RAMÍREZ A., SANTOLARIA-FERÁNDEZ F., RODRÍGUEZ- RODRÍGUEZ E., MARTÍNEZ-RIERA A., DURÁN-CASTELLÓN M. C., ALEMÁN-VALLS M. R., GASPAS M. R. (2007) Association of Harris lines and shorter stature with ethanol consumption during growth. *Alcohol* **41**: 511 - 515
- GONZÁLEZ-REIMERS E., SANTOLARIA-FERÁNDEZ F., MORENO-GARCÍA A., BATISTA-LÓPEZ N., RODRÍGUEZ-MORENO F. (1993) Harris lines and ethanol consumption during growth period. *International Journal of Anthropology* **8**: 21 - 25
- GOODENOUGH J., McGUIRE B., WALLACE R. (2005) *Biology of Humans*. Pearson Education, Amsterdam.
- GREGGER R.; WINDHORST U. (1996) *Comprehensive Human Physiology*, 2 Auflage. Springer Verlag, Berlin.
- GRILL L. P. (1980) *850 Jahre Kirche Gaaden*. Herold Druck- und Verlagsgesellschaft, Wien.
- GROLLEAU-RAOUX J. L., CRUBÉZY E., ROUGE D., BRUGNE J. F., SAUDINGER S. R. (1997) Harris Lines: a study of age-associated bias in counting and interpretation. *American Journal of Physical Anthropology* **103**: 209 - 217
- GRUPE G., CHRISTIANSEN K., SCHRÖDER I., WITTEWERT-BACKOFEN U. (2004) *Anthropologie*, 9. Auflage. Springer, Berlin.
- HALL B. K. (2000) *Bone, Bone Growth – B*, 7. Auflage. CRC-Press, London.
- HARRIS H. A. (1926) The growth of the long bones in childhood, with special reference to certain bony striations of the metaphysis and to the role of the vitamins. *Archives of Internal Medicine* **38**: 622 – 640

HARRIS H. A. (1931) Lines of Arrested Growth in the Long Bones in Childhood: The Correlation of Histological and Radiographic Appearances in Clinical and Experimental Conditions. *British Journal of Radiology* **4**: 561 – 588

HARRIS H. A. (1931) Lines of Arrested Growth in the Long Bones of Diabetic Children. *The British Medical Journal* **1**: 700 - 714

HEINEGARD D., OLDBERG A. (1989) Structure and biology of cartilage and bone matrix noncollagenous macromolecules. *FADEB Journal (The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology)* **3**: 2042 – 2051

HEWITT D., WESTROPP C. K., ACHESON R. M. (1955) Oxford child health survey effect of childish aliments on skeletal development. *Brit. J. prev. soc. Med.* **9**: 179 – 186

HUGHES C. HEYLINGS D. J. A., POWER C. (1996) Transverse (Harris) Lines in Irish Archaeological Remains. *American Journal of Physical Anthropology* **101**: 115 - 131

HUISKES R., RUIMERMAN R., VAN LENTHE H., JANSSEN J. D. (2000) Effects of Mechanical Forces on Maintenance and Adaptation of Form in Trabecular Bone. *Nature* **504**: 704 – 706

HUMMERT J. R., Van GERVEN D. P. (1985) Observation of the Formation and Persistence of Radioopaque Transverse Lines. *American Journal of Physical Anthropology* **66**: 297-306

HUNT E. E. jr., HATCH J. W. (1981) The estimation of age at death and ages of formation of transverse lines from measurements of human long bones. *American Journal of physical anthropology* **54**: 461 – 469

HUNZIKER E. B. (1994) Mechanism of Longitudinal Bone Growth and its Regulation by Growth Plate Chondrocytes. *Microscopy Research and Technique* **28**: 505 - 519

HUTCHINS A. J., WHITEHOUSE R. W., BOULTON H. F., ADAMS J. E., MAWER E. B., FREEMONT T. J., GOKAL R. (1993) Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney International* **44**: 1071- 1077

HÜHNE-OSTERLOH G. (1989) Ursachen von Kindersterblichkeit in einer hochmittelalterlichen Skelettserie. *Anthropologischer Anzeiger* **47**: 11 – 25

INOKUCHI S. EGAWA K., TAKIGUCHI R., KASAI F. (2000) Scanning electron microscopic observation of transverse (Harris) lines in the femur and tibia of anatomy cadavers. *Anthropological Science* **108**: 137 - 146

JEROSCH J., BADER A., UHR G. (2002) Knochen. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.

JOHNSON Michael D. (2006) Human Biology, 3. Ausgabe. Pearson Education, Philadelphia.

KNESE K. H. (1955) Allgemeine Bemerkungen über Belastungsuntersuchungen des Knochens sowie spezielle Untersuchungen am Oberschenkel unter der Annahme einer Krankonstruktion. *Anatomischer Anzeiger* **101**: 186 - 203

KNESE K. H. (1979) Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Stützgewebe und Skelettsystem, 2. Band. Springer Verlag, Berlin.

KÜHL I. (1980) Harri's lines and their occurrence also in bone of prehistoric cremations. *Ossa* **7**: 129 - 171

LAPIÉRE C. M., LENAERS A., KOHN L. D. (1971) Procollagen Peptidase: an Enzyme Existing the Coordination Peptides of Procollagen. *PNAS (Proceeding of the Natural Academy of Sciences)* **68**: 3054 – 3058

LEE M. M. C. (1968) Natural Markers in Bone Growth. *American Journal of Physical Anthropology* **29**: 295 – 310

LÜLLMANN-RAUCH R. PAULSEN F. (2003) Histologie, 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

MAAT G. J. R. (1984) Dating and Rating of Harris's Lines. *American Journal of Physical Anthropology* **63**: 291 – 299

MACCHIARELLI R., BONDIOLI L., CENSI L., HERNAEZ M. K., SALVADEI L., SPERDUTI A. (1994) Intra- and Interobserver Concordance in Scoring Harris Lines: A Test on Bone Sections and Radiographs. *American Journal of Physical Anthropology* **95**: 77 – 83

MAFART B. (2009) First metatarsal bone as substitutes for tibias in Harris Lines studies on past populations. *The Open Anthropology Journal* **2**: 36 – 39

MARCSIK A. (1989) On the association of harris lines, enamel hypoplasia and porotic hyperostosis. *Paléobios* **5**: 55 – 59

MARSELL R., EINHORN T. A. (2011) The biology of fracture healing. *Injury* **42**: 551 – 555

- MARSHALL W. A. (1966) Problems in relating the presence of transverse lines in radius to the occurrences of disease. *Symposia of the Society of the Study of Human Biology* **8**: 245 – 261
- MARTIN R. B., BURR B. D. (1989) Structure, Function and Adaptation of Compact Bone. Raven Press, New York.
- MAYS S. (1995) The Relationship between Harris Lines and other Aspects of Skeletal Development in Adults and Juveniles. *Journal of Archaeological Science* **22**: 511 - 520
- McEWAN J. M., MAYS S., BLAKE G. (2005) The Relationship of Bone Mineral Density and other Growth Parameters to Stress Indicators in a Medieval Juvenile Population. *International Journal of Osteoarchaeology* **15**: 155 – 163
- McHENRY H. (2005) Transverse Lines in Long Bones of Prehistoric California Indians. *American Journal of Physical Anthropology* **29**: 1 - 18
- McHENRY H. M., SCHULZ P. D. (1976) The Association between Harris Lines and Enamel Hypoplasia in Prehistoric California Indians. *American Journal of Physical Anthropology* **44**: 507 – 511
- MELLIS D. J., ITZSTEIN C., HELFRICH M. H., CROCKETT J. C. (2011) The skeleton: a multi-functional complex organ. The role of key signalling pathways in osteoclast differentiation and bone resorption. *Journal of Endocrinology* **211**: 131-143
- MULLENDER M., HUISKES R., WEINANS H. (1994) A physiological approach to the simulation of bone remodeling as a self-organizational control process. *Journal of Biomechanics* **22**: 1389 – 1394
- MULLENDER M., VAN RIETBERGEN B., RÜEGSEGG P., HUISKES R. (1998) Effect of Mechanical Set Point of Bone Cells on Mechanical Control of Trabecular Bone Architecture. *Bone* **22**: 125 – 131
- NOWAK O., PIONTEK J. (2002) Does the occurrence of Harris lines affect the morphology of human long bone? *HOMO* **52**: 254 - 276
- NOWAK O., PIONTEK J. (2002) The frequency of appearance of transverse (Harris) lines in the tibia in relationship to age at death. *Annals of human biology* **29**: 314 – 325
- OHLSSON C., BENTSSON B., ISAKSSON O. G. P., ANDREASSEN T. T., SLOOTWEG M. C. (1998) Growth Hormone and Bone. *Endocrine Reviews* **19**: 55 - 79

- PAPAGEORGOPOULOU C. SLUTER S. K., RÜHLI F. J., SIEGMUND F. (2011) Harris Lines Revisited: Prevalence, Comorbidities and Possible Etiologies. *American Journal of Human Biology* **23**: 381 - 391
- PARK E. A. (1954) Bone Growth in Health and Disease. *Archives in Diseases in Childhood – BMJ Journals* **29**: 269 – 281
- PARK E. A.; RICHTER C. P. (1953) Transverse lines in bone: the mechanism of their development. *Bulletin Johns Hopkins Hospital* **93**: 234 – 248
- PEARSON O. M., LIEBEMAN D. E. (2004) The Aging of Wolff's "Law": Ontogeny and Responses to Mechanical Loading in Cortical Bone. *Yearbook of Physical Anthropology* **47**: 63 – 99
- PIONTEK J. JERSYNSKA J., NOWAK O. (2001) Harris Lines in subadult and adult skeletons from the mediaeval cemetery in Cedynia, Poland. *Variability and Evolution* **9**: 33 - 43
- PLATT B. S., STEWART R. J. C. (1962) Transverse trabeculae and osteoporosis in bone in experimental protein-calorie deficiency. *British Journal of Nature* **16**: 483 – 495
- PLATZER W. (1986) Taschenatlas der Anatomie, Band 1, 5. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York.
- R CORE TEAM (2013) *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Version 3.0.1. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. URL: <http://www.R-project.org/>.
- RASBAND W.S. (1997-2012) ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <http://imagej.nih.gov/ij/>
- RESCHENTHALER G. (1988) Gaadener Heimatmuseum. Druckerei St. Gabriel, Mödling.
- ROBBINS S. L., COTRAN R. S., KUMAR V., COLLINS T. (1999) Pathologic Basis of Disease, 6. Aufl. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- RUFF C. (1992) Biomechanical Analyses of Archaeological Human Skeletal Samples. In: *Skeletal Biology of Past Peoples: Research Methods*. Hrsg. Saunders S.R., Katzenberg M.A.: pp. 37 – 58. Wiley-Liss, New York.
- SAMBROOK P., BIRMINGHAM J.; KELLY P., KEMPLER S., NGUYEN T., POCOCK N., EISMAN J. (1993) Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *The New England Journal of Medicine* **238**: 1747 - 1752

SCHENK R. K. (1994) Guided Bone Regeneration in Implant Dentistry. Quintessence Publishing, Chicago.

SCHMID F., KÜNLE A. (1958) Das Längenwachstum der langen Röhrenknochen in bezug auf Körperlänge und Lebensalter. *Fortschritte aus dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* **89**: 350 - 356

SCHNORR B., KRESSIN M. (2011) Embriologie der Haustiere, 6. Auflage Enke Verlag, Stuttgart.

SCHWAGER GINDHART P. (1969) The Frequency of Appearance of Transverse Lines in the tibia in Relation to Childhood Illnesses. *American Journal of Physical Anthropology* **31**: 17 - 22

SONNTAG L. W., COMSTOCK G. (1938) Stria in bone of a set of monozygotic triplets. *American Journal of disease of children* **56**: 301 – 308

SIFFERT R. S., KATZ J. F. (1983) Growth Recovery Zones. *Journal of Pediatric Orthopedics* **3**: 196 – 201

STREET J., BAO M., deGUZMAN L., PEALE F. V., FERRARA N., STEINMETZ H., HOEFFEL J., CLELAND J. A., DAUGHERTY A., van BRUGGEN N., REDMOND H. P., CARRANO R. A. D., FLIVAROFF E. H. (2002) Vascular Endothelial Growth Factor Stimulates Bone Repair by Promoting Angiogenesis and Bone Turnover. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **99**: 9656 - 9661

SUTTER S., HARDERS M., PAPAGEORGOPOULOU C., KUHN G., SZÉKELY G., RÜHLI F. J. (2008) Technical Note: Standardized and Semiautomated Harris lines Detection. *American Journal of physical anthropology* **137**: 363 – 366

SZWERAS M., LIU D., PARTRIDGE E. A., PAWLING J., SUKHUT B., CLOKIE C., JAHNEN-DECHENT W., TENENBAUM H. C., SWALLOW C. J., GRYNPAS M. D., DENNIS J. W. (2002) α -HS Glycoprotein/Fetuin, a Transforming Growth Factor- β /Bone morphogenetic Protein Antagonist, Regulates Postnatal Bone Growth and Remodeling. *The Journal of Biological Chemistry* **277**: 1991 - 1997

TURNER E. T., KIDDER L. S., KENNEDY A., EVENS G. L., SIBONGA J. D. (2001) Moderate Alcohol Consumption Suppresses Bone Turnover in Adult Female Rats. *Journal of Bone and Mineral Research* **16**: 589 - 594

- UNDERWOOD J. L., DeLUCA H. F. (1984) Vitamin D is not Directly Necessary for Bone Growth and Mineralisation. *American Journal of Physiology* **246**: E493 - 498
- UBELAKER D. H. (1978) Human Skeletal Remains: Excavation, Analysis, Interpretation. Aldine Pub, New Brunswick
- UYSAL G. (2006) The Occurrence and Age Distribution of Harris Lines in Turkey. *International Journal Anthropology* **21**: 193 - 201
- VÄÄNÄNEN K. H., ZHAO H., MULARI M., HALLEEN J. M. (2000) The Cell Biology of Osteoclast Function. *Journal of Cell Science* **113**:377 - 381
- VanMOW C., HUISKES R. (2005) Basic Orthopaedic Biomechanics and Mechano-Biology, 3. Auflage. Lippincott, Williams & Wilkins
- VITTALI H. P. (1970) Knochenerkrankungen. Sandoz, Nürnberg.
- WACHTLER F. (2005) Histologie, 7. Auflage. Facultas, Wien
- WALDEYER A., MAYET A. (1993) Anatomie des Menschen, Band 1, 16. Auflage. Walter de Gruyten Verlag Berlin, New York.
- WEINER S., STRAUM W. (1992) Bone Structure: from angstroms to microns. *The FASEB Journal* **6**: 879 - 885
- WEZEMAN F. H., EMANUELE M. A., MOSKAL S. F., STEINER J., LAPAGLIAN. (2000) Alendronate Administration and Skeletal Response During Chronic Alcohol Intake in the Adolescent Male Rat. *Journal of Bone and Mineral Research* **15**: 2033 - 2041
- WHITE Tim D. (2011) Human Osteology. 3. Auflage. Academic Press, Amsterdam.
- WICKHAM H. (2009) gplot2: elegant graphics for data analysis. Springer New York. ISBN: 978-0-387-98140-6. URL://had.co.nz/gplots2/book
- WOLBACH S. B. (1947) Vitamin A deficiency and excess of relation to skeletal growth. *The Journal of Bone and Joint Surgery Am* **29**: 197 - 192
- WOLF J. H. (1995) Julius Wolff und sein „Gesetz der Transformation der Knochen“. *Orthopädie* **25**: 378 – 386
- XU H., WATKINS B. A., SEIFERT M. F. (1995) Vitamin E Stimulates Trabecular Bone Formation and Alters Epiphyseal Cartilage Morphometry. *Calcified Tissue International* **57**: 293 – 300

ZENMYO M.; KAMIYA S., HAMADA T., HIROAKA K., SUZUKI R., INOUE A. (2002) p21 and Parathyroid Hormon-Ralated Peptide in the Growth Plate. *Calcified Tissue International* **67**: 378 - 381

ZIMMERMANN E. A., SCHAIBLE E., BALE H., BARTH H. D., TANG S. Y., REICHERT P., BUSSE B., ALLISTON T., AGER III J. W., RITCHIE R. O. (2011) Age-related changes in the plasticity and toughness of human cortical bone at multiple length scales. *PNAS (Proceeding of the Natural Academy of Sciences)* **108**: 14416 – 14421

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme der Kollagenfasern Typ 1	12
Abbildung 2: 1. Längsschnitt durch einen Röhrenknochen: 2a.Längsschnitt durch den proximalen Teil des Femurs.Trajektorien im Verlauf der Belastung. 2b Schema der Belastungslinien	14
Abbildung 3: Spannungsoptisches Bild: Änderung des Spannungsbildes aufgrund der veränderten Zugkräfte.....	16
Abbildung 4: Histologischer Schnitt durch die Kompakta mit Osteonen.....	18
Abbildung 5: Gefäßversorgung des Röhrenknochens	19
Abbildung 6: Aufbau des Knochens im Querschnitt.....	20
Abbildung:7: Cutting cone beim osteonalen Remodeling:	22
Abbildung 8: Schema eines Osteoklasten:.....	26
Abbildung 9: Schema der enchondralen Ossifikation eines Röhrenknochens.....	28
Abbildung 10 Schema der enchondralen Ossifikation.	28
Abbildung 11 Histologischer Schnitt durch die Epiphysenfuge.....	30
Abbildung 12: Darstellung der einzelnen Zonen der Wachstumsfuge.	31
Abbildung 13: Röntgenbild der distalen Tibia mit Harris Lines.....	35
Abbildung 14: (und folgende drei Seiten) Individuum 81, linker Femur, 0,5 – 1,5 Jahre.....	66
Abbildung 15: Individuum 86, rechte Tibia, 0,5 – 1,5 Jahre:	69
Abbildung 16: Individuum 17K, linke Tibia, 1,5 – 2,5 Jahre	71
Abbildung 17: Individuum 17K, rechter Femur, 1,5 – 2,5 Jahre:.....	73
Abbildung 18: Individuum 54K, linke Tibia, 2 – 3 Jahre	75
Abbildung 19: Individuum 64, rechter Tibia, 2 – 3 Jahre	77
Abbildung 20: Individuum 64, linker Femur, 2 – 3 Jahre	79
Abbildung 21: Individuum 12K, rechter Tibia, 3 – 5 Jahre	81
Abbildung 22: Individuum 12K, rechter Femur, 3 – 5 Jahre	83
Abbildung 23: Knochenvolumendichte (BV/TV)) in der Harris Line und in der unmittelbar an die HL angrenzenden Region (Nahbereich), sowie in der in 1 mm Abstand zur HL lokalisierten Vergleichsregion (+/- 1mm).	85
Abbildung 24: Knochenvolumendichte (BV/TV) in der zentralen, in der Mitte des Markraums gelegenen Zone und im peripheren, kortikalisnahen Areal der Harris Line.	86
Abbildung 25: Trabekeldicke (Tb.Th.) in der Harris Line und in der unmittelbar an die HL angrenzenden Region (Nahbereich), sowie in der in 1 mm Abstand zur HL lokalisierten Vergleichsregion (+/- 1mm)	87

Abbkürzungsverzeichnis

- HL = Harris Lines
- ap = anterior-posterior
- Ca. = Circa
- Z.B.: = Zum Beispiel
- Cm = Zentimeter
- SSW = Schwangerschaftswoche
- GH = growth Hormon
- STH = Somatotropin
- HVL = Hypophysenvorderlappen
- LJ = Lebensjahr
- TGF = transformierender growth Faktor
- PDGF = platelet-derived growth Faktor
- IGF = Insulin growth Faktor
- FGF = Fibroblasten growth Faktor
- TNF = Tumor-Nekrosen-Faktor
- IL = Interleukine
- ER = Endoplasmatisches Retikulum
- BMP = bone morphogenetic protein (Wachstumsfaktor)
- PTH = Parathormon
- CFS = Collagen stimulating factor
- PTHrP = Parathormon related Protein
- OSM = Oncostatin M
- LIF = Leukozyten inhibitory factor
- OPGL = osteoprotegerin ligand
- VEGF = vascular endothelial growth factor
- kV = Kilovolt
- μ CT = Mikrocomputertomographie
- μ -A = Mikroampere
- ms = Millisekunden

Danksagung

Ich danke Frau Univ.-Prof. Sylvia Kirchengast vom Department für Anthropologie der Universität Wien für die Betreuung meiner Diplomarbeit.

Mein größter Dank gehört Herrn Mag. Stefan Tangl für die Bereitstellung des archäologischen Knochenmaterials und die Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung meiner Diplomarbeit. Weiters danke ich Toni Dobsak und Patrick Heimerl für die Unterstützung bei der Auswertung der μ -CT Daten und graphischen Gestaltung meiner Diplomarbeit.

Mein Dank gilt auch der Medizinischen Universität Graz und hier besonders Herrn Dr. Stefan Frischerauer für die Anfertigung der μ CT-Scans meiner Präparate.

Der Medizinischen Universität Wien danke ich für die Bereitstellung der Röntgenaufnahmebereiche und das für die Anfertigung der Röntgenbilder notwendigen Equipments.

Viel Danke gehört auch meiner Chefin, Frau Halzl Renate, die mir immer bei Dienstplanwünschen während meines Studiums entgegengekommen ist und dem ärztlichen Leiter des Unfallkrankenhauses Meidling für seine Unterstützung.

Ein spezieller Dank gehört meinen Kollegen und Freunden, besonders Frau Mag. Verena Pecavar und Frau Angela Peer Msc., die mich während des Studiums immer unterstützt haben, immer für mich da waren und mir Kraft gegeben haben.

Zuletzt danke ich meiner Familie, besonders meinen Vater, der viel Geduld gezeigt hat und mich immer unterstützt hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Susanne Ozenil

Geburtsdatum: 5. September 1970 in Wien (Österreich)

Wohnort: Wien

Nationalität: Österreich

Ausbildung:

1977 – 1981: Volksschule (Wien 5)

1981 – 1985: Hauptschule (Wien 5)

1985 – 1988: Fachschule für wirtschaftliche Berufe (Wien 12)

1988 – 1991: Schule für den medizinisch-technischen Fachdienst (AKH-Wien)

2002: Berufsreifeprüfung (Höhere Lehranstalt für wirtschaftliche Berufe)

seit 2002: Studium der Biologie (Studienzweig Anthropologie)

Beruflicher Werdegang:

seit 1991 beschäftigt im Unfallkrankenhaus Meidling als Röntgenassistentin