ΟΣΤΟΎΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 25
Τεύχος 4
Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2014

Κωδικός 014099

ISSN 1106-109X

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
ΚΕΜΠ ΚΡΥΟΝΕΡΙΟΥ
Αριθμός Αδείας 341

PRESS POST X+7 PRESS POST

ΕΛΤΑ Hellenic Post

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 341/90
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης
Μεταβολισμού των Οστών

EEMMO

Επιστημονική Εκδήλωση

Μεταβολικά νοσήματα των οστών

Βιβλιογραφική ενημέρωση

Διοργάνωση

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών

Θράκης 2, Τ.Κ. 151 24 Μαρούσι • **T/F**: 210 6128606 • **E**: eemmo@otenet.gr • **W**: www.eemmo.gr

Για υγιή οστά στηριχτείτε στο ασβέστιο.

Στηριχτείτε στο Caltrate.

Η εμμηνόπαυση, η έλλειψη άσκησης, η υπερκατανάλωση καφέ ή αλκοόλ και το κάπνισμα αυξάνουν τον κίνδυνο για οστεοπόρωση.
Επίσης, οι απαιτήσεις του οργανισμού σε ασβέστιο αυξάνονται κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία.

Το Caltrate 600+D συμπληρώνει καθημερινά τη διατροφή σε Ασβέστιο και βιταμίνη D.

- Περιέχει 600 mg στοιχειακού ασβεστίου, καθώς και 200 IU βιταμίνης D_3, που κλινικά αποδεδειγμένα συμβάλλει στην απορρόφηση του ασβεστίου.
- Σε μορφή δισκίου, επικαλυμμένο με υμένιο, για εύκολη κατάποση.

Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 82390/23.11.2011

CAL-04-NOV12

GREY

*Στοιχεία IMS MAT/06/2012

Pfizer

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας:
Ελλάδα: Pfizer Hellas A.E.
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό,
Τηλ.: 210 6785800

Συμπλήρωμα Διατροφής Ασβεστίου με Βιταμίνη D

Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν υποκαθιστούν την ενδεδειγμένη και ισορροπημένη διατροφή, αλλά την συμπληρώνουν

ΟΣΤΟΥΝ
ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ
Παναγιώτης Παπαγγελόπουλος

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
Ανδρέας Μαυρογένης

ΜΕΛΗ ΕΚΔΟΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Βοσκάκη Ειρήνη
Γιαννίκου Παναγιώτα
Ιωακειμίδης Δημήτριος
Καπετάνος Γεώργιος
Καραχάλιος Θεόφιλος
Μπάκας Ελευθέριος
Παπαϊωάννου Νικόλαος
Πασπάτη Ιωάννα
Ράπτου Παναγιώτα
Σάπκας Γεώργιος
Τζάνος Γεώργιος
Τροβάς Γεώργιος
Χάλντη Λούμπνα
Χατζηδάκης Δημήτριος

ISSN 1106 109X

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY FOR THE STUDY OF BONE METABOLISM

EDITOR IN CHIEF
George Lyritis

ASSOCIATE EDITOR
P. Papagelopoulos

ASSISTANT EDITOR
A. Mavrogenis

EDITORIAL BOARD

I. Voskaki
P. Giannikou
D. Ioakimidis
G. Kapetanos
Th. Karahalios
E. Bakas
N. Papaioannou
I. Paspati
P. Raptou
G. Sapkas
G. Tzanos
G. Trovas
L. Khaldi
D. Hadjidakis

Συνδρομές/Διαφημίσεις: κα Φωτεινή Παχούλα, Τηλ. 210 6128606

DTP: Υλονομη, Τηλ. 210 2846530,
Παραγωγη: Non Stop Printing Ε.Π.Ε., Τηλ. 210 5144160

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2013-2014

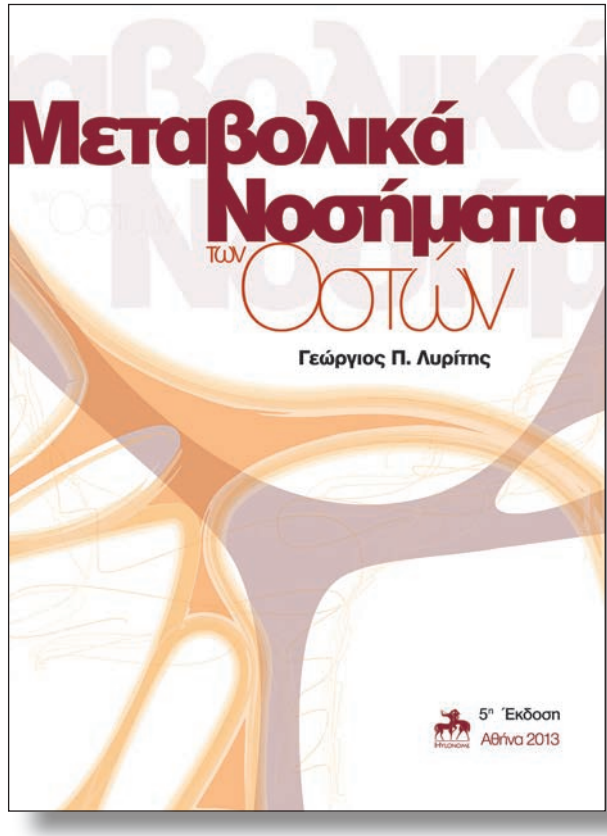
Προεδρος
Φωτεινή Παπαδοπούλου

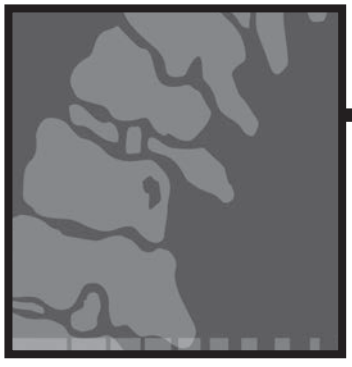
Αντιπροεδρος
Χρήστος Κοσμίδης

Γενικος Γραμματεας
Πολυζώης Μάκρας

Ταμιας
Γεώργιος Αντύπας

Μελη
Αθανάσιος Καρπώνης
Ευαγγελία Κασκάνη
Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης





ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 25, Τεύχος 4, Οκτώβριος-Νοέμβριος-Δεκέμβριος 2014

Νανοτεχνολογία στην Ορθοπαιδική
Μ-Π. Γεωργοπούλου και συν. 154

Απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα
Β. Ηγουμένου και συν. 162

Οστεοπόρωση σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας
Χ. Κυριακόπουλος και συν. 179

Παραισθητική μηραλγία
Ε. Μητσιοκάπα και συν. 191

Αναστολείς της πώρωσης των καταγμάτων
Φ. Ζαμπέλη και συν. 200

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 214

Nanotechnology in Orthopaedics
M-P. Georgopoulou et al. 154

Imaging the spine in patients with rheumatological diseases
V. Igoumenou et al. 162

Osteoporosis in gravity drag
C. Kyriakopoulos et al. 179

Meralgia paresthetica
E. Mitsiokapa et al. 191

Inhibitors of bone healing
F. Zampeli et al. 200

Instructions to authors 214

ΟΣΤΟΥΝ (2014) 25 (4): 154-161 Ανασκόπηση

Νανοτεχνολογία στην Ορθοπαιδική

Μ-Π. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ[1], Ο.Δ. ΣΑΒΒΙΔΟΥ[2], Β.Ι. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ[2], Β. ΗΓΟΥΜΕΝΟΥ[2], Γ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ[2], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[2], Π.Ι. ΠΑΠΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΣ[2]

[1] Χημικό Τμήμα, Πανεπιστήμιου Πατρών

[2] Α΄ Ορθοπαιδική Κλινική, ΑΤΤΙΚΟΝ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα

Περίληψη

Η νανοτεχνολογία αφορά τη μελέτη, την παραγωγή και τη χρήση υλικών τα οποία αποτελούνται από σωματίδια μεγέθους <100 nm. Στο πεδίο αυτό οι νόμοι της κλασικής μηχανικής αντικαθίστανται από αυτούς της κβαντικής μηχανικής , με αποτέλεσμα τη διαφορετική συμπεριφορά της ύλης όσον αφορά το σημείο τήξης, την αγωγιμότητα και τη δραστικότητα. Ακόμα πιο σημαντικό είναι το γεγονός, ότι καθώς το μέγεθος των σωματιδίων μειώνεται, ο λόγος της επιφάνειας προς τον όγκο αυξάνεται εντυπωσιακά, επιτρέποντας μεγαλύτερη αλληλεπίδραση μεταξύ των εμφυτευμάτων και του κυτταρικού περιβάλλοντος. Η αύξηση αυτή παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων και στην αλληλεπίδραση οστού-εμφυτεύματος. Σε ερευνητικό επίπεδο υπάρχουν πολλές εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στην ορθοπεδική χειρουργική, ιδίως όσον αφορά στην βελτίωση της αλληλεπίδρασης οστού-εμφυτεύματος. Τα νανοφασικά υλικά έχουν παρόμοια αρχιτεκτονική με αυτήν του σπογγώδους οστού με αποτέλεσμα να αυξάνουν σημαντικά την οστεο-ενσωμάτωση ορθοπεδικών εμφυτευμάτων. Η επικάλυψη προθέσεων με νανοφασικά υλικά συμβάλλει επίσης στη μείωση του αριθμού των βακτηρίων σε σχέση με τις κλασικές προθέσεις. Η χρήση των νανοσωματιδίων σεληνίου φαίνεται να υπόσχεται πολλά όσον αφορά την ορθοπαιδική ογκολογία, όπως επίσης και τα νανοσωματίδια αργύρου στην επούλωση τραυμάτων. Τα νανοσωματίδια αργύρου φαίνεται επίσης να ευοδώνουν την επούλωση των τραυματισμών των περιφερικών νεύρων, ενώ τα νανοσωματίδια χρυσού παρουσιάζουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση στις φλεγμονές των τενόντων. Τέλος πρέπει να δοθεί μεγάλη σημασία στην κατανόηση των κινδύνων για την υγεία οι οποίοι μπορεί να προκύψουν από την παραγωγή, την εμφύτευση και τη χρήση πρότυπων νανοφασικών υλικών, προτού αυτά εγκριθούν προς κλινική χρήση. Οι δυνατότητές τους ωστόσο είναι σημαντικές και πιθανόν να μας ωφελήσουν στο μέλλον.

Λέξεις κλειδιά: Νανοτεχνολογία

Nanotechnology in Orthopaedics

M-P. GEORGOPOULOU[1], O.D. SAVVIDOU[2], V.I. SAKELLARIOU[2], V. IGOUMENOU[2], G. PANAGOPOULOS[2], A.F. MAVROGENIS[2], P.J. PAPAGELOPOULOS[2]

[1] Department of Chemistry, University of Patras

[2] First Department of Orthopaedics, ATTIKON University Hospital, Athens

Summary

Nanotechnology is the study, production and use of materials, which are consisted of particles sized <100 nm. At this level, the laws of classical mechanics are replaced by those of quantum mechanics, resulting in unique behaviour of matter with regard to melting point, conductivity and reactivity. Even more significant is that, as size decreases the ratio of surface area to volume drastically increases, allowing this way greater interaction between implants and the surrounding cell environment. This increase plays an important role in mesenchymal cell differentiation and the bone-implant interactions. In basic science and research there are many applications of nanotechnology in orthopaedic surgery, particularly with regard to improving the interaction between implants and host bone. The architecture of nanophase materials closely matches with that of the trabecular bone, thereby improving the osseo-integration of orthopaedic implants. Nanophase-coated prostheses can also reduce the bacterial adhesion more than conventional prostheses. Nanophase selenium seems to be quite promising with regard to orthopaedic oncology, as also nanophase silver is in wound healing. Nanophase silver may also improve healing of peripheral nerve injuries, while nanophase gold present with powerful anti-inflammatory effects on tendon inflammation. However, it is

very important, to acquire a good understanding of the potential health risks and dangers of production, implantation and wear patterns of nanophase devices, before they are approved for clinical use. Their potential, nevertheless, is considerable, and is likely to benefit us all in the future.

Keywords: Nanotechnology

Εισαγωγή

Οι χημικές αντιδράσεις και οι μοριακές αλληλεπιδράσεις οι οποίες συμβαίνουν στο ανθρώπινο σώμα, εμπεριέχουν ύλη που αποτελείται από 4 έως 400 άτομα, το μέγεθος των οποίων μετριέται σε nm [1,2]. Η νανοτεχνολογία σχετίζεται με τη παραγωγή και τη διαχείριση υλικών μεγέθους <100 nm καθώς και την ενσωμάτωση των εν λόγω νανο-υλικών σε μακροσκοπικά και μικροσκοπικά συστήματα. Το 1959 ο Richard Feynman ήταν ο πρώτος που αναφέρθηκε στη νανοτεχνολογία. Από τότε η νανοτεχνολογία έχει κάνει μεγάλη πρόοδο και έχει εφαρμογές σε πολλούς τομείς της καθημερινής ζωής, όπως στον τομέα των ηλεκτρονικών, στο φιλτράρισμα του νερού και του αέρα, στην τεχνολογία μεταλλικών επιφανειών, στα καλλυντικά, στα είδη σπιτιού, στη φαρμακευτική κ.ά. [5]. Επιπλέον η έρευνα αγοράς η οποία διεξήχθη από το BCC Research, προβλέπει ότι οι ετήσιες παγκόσμιες πωλήσεις στον τομέα της νανοτεχνολογίας θα φτάσουν τα 48.9 δισεκατομμύρια δολάρια μέχρι το 2017 [6].

Οι κλασικοί νόμοι της φυσικής δεν μπορούν να εφαρμοσθούν σε νανο- επίπεδο, στο οποίο τα νανοϋλικά εμφανίζουν νέες και σημαντικά διαφορετικές ιδιότητες από εκείνες των υλικών που αποτελούνται από μεγαλύτερα σωματίδια [1,3,7]. Τα νανοφασικά υλικά έχουν συντεθεί από ύλη αποτελούμενη από σωματίδια με μέγεθος πολύ μικρότερο από εκείνο των συμβατικών ομολόγων τους, αλλά με την ίδια βασική ατομική δομή. Υπάρχουν δύο βασικά χαρακτηριστικά που διαχωρίζουν τους τύπους σωματιδίων που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Το πρώτο είναι ότι η συμπεριφορά των νανοφασικών υλικών μπορεί να εξηγηθεί σε κβαντικό επίπεδο και όχι με τη θεωρία της κλασικής μηχανικής. Μόρια με μέγεθος σωματιδίων <100 nm συμπεριφέρονται με σημαντικά διαφορετικό τρόπο από ότι τα μεγαλύτερα μόρια όσο αφορά το σημείο βρασμού, την αγωγιμότητα, την ευφλεκτότητα και τη δραστικότητα. Το δεύτερο χαρακτηριστικό είναι ότι όσο το μέγεθος του σωματιδίου μειώνεται, η επιφάνεια αυξάνεται ανά μονάδα όγκου. Για παράδειγμα όγκος 1 m^3 πληρούμενος με σωλήνες του 1 μm^3 έχει συνολική επιφάνεια 6 m^2, ενώ ο ίδιος όγκος καταλαμβανόμενος από σωλήνες του 1 nm^3 έχει συνολική επιφάνεια 6000 m^2. Σε ένα πιο πρακτικό επίπεδο, μειώνοντας την επιφάνεια της επικάλυψης μιας ορθοπαιδικής πρόθεσης από μικρόμετρα σε νανόμετρα αυξάνεται η επιφάνειά της κατά χιλιάδες [8]. Η βασική αυτή αρχή δίνει τη δυνατότητα στη νανοτεχνολογία να γίνει η τεχνολογία του 21ου αιώνα στην βιομηχανία των ορθοπεδικών προθέσεων [9].

Σε αυτήν την ανασκόπηση γίνεται αναφορά στο ρόλο και τις εξελίξεις της νανοτεχνολογίας όσον αφορά στην ολική αρθροπλαστική, την ορθοπαιδική τραυματολογία, την ογκολογία, την πρόληψη και τη θεραπεία των ορθοπαιδικών λοιμώξεων, την αναγέννηση των μαλακών μορίων και τον τρόπο δράσης φαρμακευτικών ουσιών στην ορθοπαιδική.

Νανοτεχνολογία και λειτουργία οστεοκυττάρων

Όταν βιοϋλικά εισάγονται στο ανθρώπινο σώμα, οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην επιφάνειά τους και στο οστό καθώς και στα μαλακά μόρια είναι σημαντικές όσον αφορά την κυτταρική διαφοροποίηση, τη δημιουργία και την ενσωμάτωση οστού. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα φαίνεται να είναι ένας από τους πρώτους τύπους κυττάρων που εμπλέκονται όταν ένα νανοφασικό βιοϋλικό εισάγεται μέσα σε ένα κυτταρικό περιβάλλον [10]. Μιμούμενες τη νανοσκοπική τρισδιάστατη εξωκυττάρια και κυτταρική τοπογραφική επιφάνεια, οι νανο-επιφάνειες του εμφυτεύματος και του ικριώματος βελτιώνουν την ενσωμάτωση του υλικού, μέσω της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών κυττάρων αλλά και της απορρόφησης εξωκυττάριων μορίων προσκόλλησης, σημαντικών για τη λειτουργία του οστεοβλαστών [11,12]. Πολλαπλές έρευνες in vitro έδειξαν την ικανότητα τους να ελέγχουν και να ευοδώνουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την κυτταρική προσκόλληση με την εισαγωγή ειδικά διαμορφωμένων νανοφασικών ικριωμάτων χωρίς τη

χρήση επιπρόσθετων οστεογεννετικών παραγόντων [10,11,13,14]. Ένας πολλά υποσχόμενος τομέας της έρευνας είναι η ανάπτυξη οστεογεννετικών εξωκυττάριων νανοτοπογραφικών επιφανειών οι οποίες μιμούνται γνωστούς βιολογικούς σχηματισμούς. Για παράδειγμα το κολλαγόνο τύπου Χ πιστεύεται ότι μπορεί να επιφέρει ενδοχόνδρια οστεοποίηση μέσω νανο-τοπογραφικής του δομής. Αυτό πιθανόν να επιτρέψει την ελεγχόμενη αύξηση της ενδοχόνδριας οστεοποίησης στη δευτερογενή πώρωση [14]. Μία μεγάλη ποικιλία νανο-υλικών φαίνεται να μπορεί να ενισχύσει τη λειτουργία του οστεοβλαστών. Σε αυτά περιλαμβάνονται νανοφασικά κεραμικά, οξείδια του αλουμινίου και τιτανίου, άνθρακας, σελήνιο, κράμα τιτανίου, κράμα κοβαλτίου χρωμίου και το νανοκρυσταλλικό διαμάντι [15-21]. Επιπλέον, πολλαπλές in vitro έρευνες, έχουν δείξει μεγαλύτερο βαθμό επιμετάλλωσης του οστεοειδούς λόγω νανο-επιφανειών σε σχέση με τραχείες μικρο-επιφάνειες [22-24].

Εξωκυττάριες πρωτεΐνες προσκόλλησης, όπως η ινονεκτίνη και βιτρονεκτίνη, διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση, ενεργοποίηση και προσκόλληση των οστεοβλαστών σε ένα βιοϋλικό, γεγονός που τελικά οδηγεί σε οστεο-ενσωμάτωση [25,26]. Η ινονεκτίνη και η βιτρονεκτίνη αλληλεπιδρούν πιο αποτελεσματικά με νανοφασικές επιφάνειες εμφυτεύματων σε σύγκριση με τις συμβατικές [7,15]. Εκτός από την αυξημένη ποσότητα βιομορίων που προσκολλάται πάνω σε μια νανο-επιφάνεια, μεταβάλλεται και η διάπλαση τους λόγω της αλληλεπίδρασης με την νανο-επιφάνεια έτσι ώστε τελικά να αυξηθεί η διαθεσιμότητα των ειδικών κυτταροσυγκολλητικών επιτόπων (αντιγονικών καθοριστών) μέσα σε κάθε βιομόριο [16,25]. Η αυξημένη απορρόφηση και οι ευνοϊκές αλλαγές στη διαμόρφωση (δομή-στερεοδιάταξη) της ινονεκτίνης και της βιτρονεκτίνης συμβάλλουν στη βελτίωση του περιβάλλοντος για την προσκόλληση των οστεοβλαστών. Συμπερασματικά τα νανοϋλικά παρουσιάζουν σημαντικές δυνατότητες χρήσης όσον αφορά την επικάλυψη ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων λόγω της ικανότητάς τους να ενισχύουν την οστεο-ενσωμάτωση και την επιμετάλλωση του οστεοειδούς.

Ορθοπαιδικές εφαρμογές

Η άσηπτη χαλάρωση είναι μια από τις πιο συχνές αιτίες αποτυχίας της ολικής αρθροπλαστικής. Μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της χαλάρωσης έπειτα από την αρχική ενσωμάτωση του εμφυτεύματος ή αποτυχία της ενσωμάτωσης εξ' αρχής [27,28]. Η εφαρμογή ενός νανο- υλικού μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο χαλάρωσης του εμφυτεύματος με το να βελτιώσει την οστεο-ενσωμάτωση του [7,15,25,26,29]. Το ώριμο οστό περιέχει ανόργανο επιμεταλλωμένο στοιχείο μεγέθους περίπου 50 nm × 25 nm × 4 nm, το οποίο αντιπροσωπεύει μια τραχεία επιφάνεια σε νανομετρική κλίμακα [8,30]. Αντίθετα οι σύγχρονες επιφάνειες των ορθοπεδικών εμφυτευμάτων είναι λείες σε νανομετρική κλίμακα [7]. Οι λείες επιφάνειες προάγουν την ανάπτυξη ινώδους ιστού και όχι οστίτη ιστού, ενώ μια νανο-δομημένη επιφάνεια μπορεί να ενισχύσει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και να μειώσει εκείνη των ινοβλαστών. Αυτή η διαφορετική κυτταρική δραστηριότητα παρατηρείται σε νανο-επικαλυπτόμενες με υδροξυαπατίτη (ΗΑ) επιφάνειες, καθώς και σε πολλές άλλες νανο-επιφάνειες και πιστεύεται ότι οφείλεται στο νανο-μικρό μέγεθος των σωματιδίων που τα απαρτίζουν [7,15,17]. Εκτός από το νανο-υδροξυαπατίτη, τα νανο-δομημένα: τιτάνιο και κοβάλτιο-χρώμιο-μολυβδαίνιο (CoCrMo) προάγουν και αυτά την οστεοβλαστική προσκόλληση περισσότερο σε σύγκριση με τα συμβατικά σε μέγεθος αντίστοιχα υλικά [15].

Η πάστα νανο-κρυσταλλικού υδροξυαπατίτη έχει χρησιμοποιηθεί για την πλήρωση οστικών ελλειμμάτων με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Μια μελέτη πάνω σε κατάγματα του περιφερικού άκρου της κερκίδας έδειξε ότι το συγκεκριμένο υλικό πλήρωσης αποτελεί ένα ικανοποιητικό υποκατάστατο οστικού μοσχεύματος σε μεταφυσιακά ελλείμματα [31]. Μια περαιτέρω σειρά από την ίδια ομάδα έδειξε παρόμοια ενθαρρυντικά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιήθηκε για την πλήρωση μεταφυσιακών ελλειμμάτων σε κατάγματα των κνημιαίων κονδύλων [33,34].

Νανο-ικριώματα που αποτελούνται από κολλαγόνο τύπου Ι και νανο-ΗΑ χρησιμοποιούνται στη θεραπεία οστεοχόνδρινων ελλειμμάτων του γόνατος. Οι Kon et al παρουσίασαν ενθαρρυντικά βραχυπρόθεσμα κλινικά και ακτινολογικά αποτελέσματα με ένα νανο-σύνθετο βιολογικό μόσχευμα για τη θεραπεία εστιακών οστεοχόνδρινων βλαβών. Χρησιμοποίησαν ένα τριπλό στρώμα βιολογικού εμφυτεύματος αποτελούμενο από ένα στρώμα χόνδρου (100% τύπος Ι κολλαγόνο), μία περιοχή μετάβασης (40% νάνο-ΗΑ και 60% κολλαγόνο τύπου Ι) και ένα στρώμα οστού (70% νάνο-ΗΑ και 30% κολλαγόνο τύπου Ι). Αυτό το είδος του εμφυτεύματος μπορεί να αποτελέσει μια

πιο εύκολη και με λιγότερη νοσηρότητα θεραπεία για εστιακές οστεοχόνδρινες βλάβες του αρθρικού χόνδρου, σε σύγκριση με τις κλασσικές τεχνικές της μεταμόσχευσης σε 2-στάδια αυτόλογων χονδροκυτάρων και της τεχνικής του μωσαϊκού αυτόλογων μοσχευμάτων (autograft mosaicplasty).

Πρόσφατες έρευνες στον τομέα της ογκολογίας έδειξαν ότι το σελήνιο αποτελεί έναν ισχυρό ενισχυτή-ενεργοποιητή χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Όταν παρασκευασθούν σε νανομετρική κλίμακα και εφαρμοσθούν σε ορθοπεδικά εμφυτεύματα τιτανίου, τα νανοσωματίδια σεληνίου φαίνεται να αναστέλλουν την ανάπτυξη κακοήθων οστεοβλαστών στην επιφάνεια επαφής του εμφυτεύματος-ιστού [36]. Παρομοίως, το νανοσωματίδια-υδροξυαπατίτη προκαλούν την in vitro αναστολή και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων στο οστεοσάρκωμα [37].

Στον τομέα της ορθοπαιδικής τραυματολογίας τα νανοσωματίδια αργύρου παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Ο άργυρος χρησιμοποιείται εδώ και αιώνες ως αντιβακτηριακός παράγοντας σε τραύματα. Κατά την τελευταία δεκαετία, νανοφασικά επιθέματα αργύρου έχουν διατεθεί στην αγορά και φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά στην πρόληψη των μολύνσεων των τραυμάτων και της επούλωσής τους, σε σύγκριση με τα κλασσικά επιθέματα αργύρου [38,39]. Παρομοίως, νανο-σωματίδια αργύρου που έχουν ενσωματωθεί στην επιφάνεια ορθοπεδικών εμφυτευμάτων από τιτάνιο φαίνεται να έχουν άμεση και ισχυρή βακτηριοκτόνο και αντι-συμφυτική δράση, η οποία διαρκεί έως και 30 μέρες [40]. Αυτό θα μπορούσε να αποδειχθεί ωφέλιμο στην πρόληψη της οξείας μετεγχειρητικής λοίμωξης στην ολική αρθροπλαστική καθώς και σε υλικά οστεοσύνθεσης.

Η Νανοτεχνολογία μπορεί επίσης να έχει εφαρμογή και στις κακώσεις περιφερικών νεύρων. Οι Ding και συν. [41] απέδειξαν ότι ικριώματα κολλαγόνου τύπου Ι «εμποτισμένα» με νανο-σωματίδια αργύρου αυξάνουν σημαντικά την ποσότητα των πρωτεϊνών χρήσιμων για την επούλωση των νεύρων και μειώνουν αισθητά το χρόνο που απαιτείται για την αναγέννησή τους. Σε μια μελέτη η οποία συνέκρινε εμποτισμένα με νανο-σωματίδια αργύρου ικριώματα κολλαγόνου τύπου Ι και ικριώματα κολλαγόνου τύπου Ι χωρίς νανο-σωματίδια σε κουνέλια με ένα πειραματικά προκαλούμενο τραύμα των 10 mm στο ισχιακό νεύρο, η εμποτισμένη με νανο-σωματίδια αργύρου ομάδα έδειξε παχύτερα περιβλήματα μυελίνης, βελτιωμένη αγωγιμότητα νεύρων και υψηλότερα επίπεδα προσλαμβανόμενης λαμινίνης [41].

Ένα σημαντικό κομμάτι έρευνας αποτελεί και η στοχευμένη και ακριβής δράση των φαρμάκων. Ο χρυσός δύναται να αποτελέσει ένα αποτελεσματικό σύστημα διαδερμικής παροχής φαρμάκου με ιοντοφόρηση στη θεραπεία της τενοντίτιδας. Οι Dohnert et al χρησιμοποίησαν έναν μοντέλο αρουραίου με τενοντίτιδα αχίλλειου, για να δείξουν ότι η χορήγηση δικλοφενάκης με νανοσωματίδια χρυσού 30 nm με ιοντοφόρηση, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-1 (IL1)-β και του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) σε ιστούς με τενοντοπάθεια, σε σύγκριση τόσο με τους αχίλλειους που έμειναν χωρίς θεραπεία, αλλά και με τις ομάδες που αντιμετωπίσθηκαν μόνο με δικλοφενάκη χωρίς νανοσωματίδια χρυσού. Πιθανόν τα νανοσωματίδια χρυσού να ενισχύουν την αποτελεσματικότητα της δικλοφενάκης ως διαδερμικό αντιφλεγμονώδη παράγοντα [42]. Εκτός από τα νανοσωματίδια χρυσού, το νανοϊνώδες πολύ-L-γαλακτικό οξύ (PLLA) φαίνεται να είναι ένα εξαιρετικό σύστημα διανομής φαρμάκων. Μεγάλα κρανιακά οστικά ελλείμματα επουλώνονται ταχύτατα, με αύξηση της έκφρασης των αρχέγονων οστεοβλαστικών κυττάρων, όταν χρησιμοποιηθεί νανοϊνώδες PLLA ως σύστημα διανομής για την οστική μορφογενετική πρωτεΐνη (BMP)-2 [12].

Νανοφασικά συστήματα διανομής φαρμάκων έχουν επίσης μελετηθεί για την εφαρμογή τους στην ολική αρθροπλαστική. Οι Li et al [43] χρησιμοποίησαν μια βιο-πολυπεπτιδική επίστρωση νανο-μεμβράνης σε ολική αρθροπλαστική για την διανομή κεφαζολίνης μέσα σε προσομοιωμένο περιβάλλον ολικής αρθροπλαστικής και παρατήρησαν μείωση του βακτηριακού φορτίου καθώς και καλύτερη οστεοβλαστική απόκριση. Η προσκόλληση του χρυσίζοντος σταφυλόκοκκου (S. aureus) στην νανο-μεμβράνη του εμφυτεύματος (χωρίς κεφαζολίνη) ήταν σημαντικά μικρότερη από ό, τι σε μια συμβατική πρόθεση. Περαιτέρω, όταν στην ίδια πολυπεπτιδική νανο-μεμβράνη προστέθηκε κεφαζολίνη και χρησιμοποιήθηκε ως σύστημα διανομής φαρμάκου, παρατηρήθηκε μια δοσοεξαρτώμενη μείωση του πληθυσμού του S. aureus. Το σύστημα αυτό δύναται επίσης να ελέγχει στενά τη φαρμακοκινητική απελευθέρωση της κεφαζολίνης. Οι πολυπεπτιδικές νανο-μεμβράνες επιτρέπουν την στοχευμένη απελευθέρωση της κεφαζολίνης κατά τη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου μετά την εμφύτευση (πρώτες 2 ώρες). Επιπλέον, σε σύγκριση με τις κλασσικές προθέσεις, οι επικαλυμμένες με νανο-

μεμβράνες (+/- κεφαζολίνη) προθέσεις έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη οστεοβλαστική προσκόλληση, πολλαπλασιασμό και βιωσιμότητα, γεγονός που τις καθιστά πιθανώς ιδανικές επιφάνειες για την επίτευξη της οστεο-ενσωμάτωσης [43].

Ασφάλεια της νανοτεχνολογίας και μελλοντική έρευνα

Τα κυριότερα αναπάντητα ερωτήματα στον τομέα της νανοτεχνολογίας σχετίζονται με την κλινική ασφάλειά της. Προς το παρόν, οι επιπτώσεις των νανοϋλικών στην υγεία είναι ουσιαστικά άγνωστες. Τα νανοσωματίδια μπορεί να απελευθερώνονται μέσα στο σώμα με την πάροδο του χρόνου, ως αποτέλεσμα της αποδόμησης των εμφυτευμένων νανοϋλικών [44]. Ο μεταβολισμός των νανοσωματιδίων γίνεται σε διάφορα συστήματα οργάνων, όπως το αίμα, το ήπαρ και τα νεφρά, και μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή και οξειδωτικό στρες [6,45,46]. Ερευνητές συμπεραίνουν ότι τα νανοσωματιδιακά υλικά σχετίζονται με αυξημένη κυτταροτοξικότητα στον εγκέφαλο και τους πνεύμονες [47,48], ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι τα υπολείμματα των νανοσωματιδίων μπορεί στη πραγματικότητα να συμβάλλουν στη βιωσιμότητα των οστικών κυττάρων και των κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος [47,49]. Από το 2008, η κυβέρνηση των ΗΠΑ έχει χρηματοδοτήσει με 1.400.000 δολάρια την έρευνα της νανο-τεχνολογίας, εκ των οποίων μόνο το 3% είναι αφιερωμένο στην ασφάλεια και τις επιπτώσεις των νανοϋλικών στην υγεία [3]. Εξαιτίας της αβεβαιότητας σχετικά με την ασφάλεια τους πρέπει η έρευνα να συνεχισθεί στον τομέα αυτόν πριν την ευρεία κλινική χρήση τους.

Οι γνώσεις μας όσον αφορά τις επιπτώσεις των νανοσκοπικών προϊόντων φθοράς στην υγεία μας είναι επίσης περιορισμένη. Οι πρώτες έρευνες έδειξαν ότι >90% των προϊόντων φθοράς του πολυαιθυλενίου είναι <1000 nm σε διάμετρο με το μέγεθος των σωματιδίων να κυμαίνεται περίπου στα 500 nm [28]. Όταν τα διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος εκτεθούν σε νανοσκοπικά προϊόντα φθοράς υψηλού μοριακού βάρους πολυαιθυλενίου in vitro, δημιουργούνται νέα μοντέλα. Τα μακροφάγα δεν είναι σε θέση να φαγοκυτταρώσουν προϊόντα φθοράς μεγέθους <200 nm. Από την άλλη πλευρά, τα δενδριτικά κύτταρα (dendritic cell, DCs) απαραίτητα για την ανοσολογική απόκριση, είναι ικανά να ξεκινήσουν μια ισχυρή ανοσοαπόκριση σε προϊόντα φθοράς πολυαιθυλενίου τόσο μικρά όσο αυτά των 50 nm. Όταν τα δενδριτικά κύτταρα έρθουν αντιμέτωπα με τα προϊόντα φθοράς του πολυαιθυλενίου σε αυτή την κλίμακα, απελευθερώνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες IL 1-β και IL-6. Αυτές οι κυτοκίνες μπορεί στη συνέχεια να προκαλέσουν την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών υπεύθυνων για την οστεόλυση [50].

Ένα επίκαιρο θέμα όσον αφορά τις ολικές αρθροπλαστικές είναι τα προϊόντα φθοράς προθέσεων metal-on-metal (MoM). Νανοσκοπικά προϊόντα φθοράς με μέσο μέγεθος σωματιδίων 25-36 nm πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνα για την τοξικότητα που σχετίζεται με τις MoM προθέσεις [46,51]. Τα πολύ αυξημένα τοπικά και συστηματικά επίπεδα ιόντων κοβαλτίου και χρωμίου έχουν σημαντικές τοπικές και συστηματικές επιπτώσεις. Μια τοπική φλεγμονώδης αντίδραση ως προς τα νανοσκοπικά υπολείμματα φθοράς των μεταλλικών ιόντων, μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό ψευδο-όγκων [52,53]. Η κλινική σημασία των αυξημένων ιόντων χρωμίου και κοβαλτίου τόσο συστηματικά όσο και τοπικά παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Ωστόσο υπάρχει μία ανησυχία σχετικά με τις επιπτώσεις τους στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, όπως επίσης και στο καρδιαγγειακό και στους ενδοκρινείς αδένες [52,53]. Αν και η νανοτεχνολογία βρίσκεται ακόμα στα πρώτα της βήματα φαίνεται να έχει πολλές εφαρμογές στο πεδίο της ορθοπαιδικής. Ήδη έχουμε τα πρώτα θετικά αποτελέσματα της εφαρμοσμένης νανοτεχνολογίας σε κλινικές δοκιμές. Μερικές από τις πιθανές εφαρμογές με πολύ καλά in vitro δεδομένα περιλαμβάνουν την νανο-επίστρωση εμφυτευμάτων ολικών αρθροπλαστικών με δυνατότητα βελτίωσης της οστεο-ενσωμάτωσης και της καταπολέμησης της λοίμωξης, την ταχεία πλήρωση οστεοχόνδρινων ελλειμμάτων, τις προθέσεις με επικάλυψη σελήνιου σε ασθενείς με μυοσκελετικούς όγκους και τα συστήματα διανομής φαρμάκων για την πρόληψη λοιμώξεων και τη θεραπεία συνδρόμων υπέρχρησης.

Correspondence
Panayiotis J. Papagelopoulos
E-mail: pjportho@otenet.gr

Αλληλογραφία
Παναγιώτης Ι. Παπαγγελόπουλος
E-mail: pjportho@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Tasker LH, Sparey-Taylor GJ, Nokes LD. Applications of nanotechnology in ortho-paedics. Clin Orthop Relat Res 2007; 456:243-249.
2. Mehta S, Parvizi J. Nanotechnology in Orthopaedic Surgery. US Musculoskelet Rev 2009; 4:8-10.
3. Paull J, Lyons K. Nanotechnology: the next challenge for organics. J Org Syst 2008; 3:3-22.
4. Feynman R. There's plenty of room at the bottom. Eng Sci 1960; 23:22-36.
5. Laurencin CT, Kumbar SG, Nukavarapu SP. Nanotechnology and orthopedics: a personal perspective. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol 2009; 1:6-10.
6. No authors listed. BCC Research. http://www.bccresearch.com/market-research/nanotechnology/nanotechnology-market-applications-products-nan031e.html (date last accessed 17 March 2014).
7. Balasundaram G, Webster TJ. An overview of nano-polymers for orthopedic appli-cations. Macromol Biosci 2007; 7:635-642.
8. Streicher RM, Schmidt M, Fiorito S. Nanosurfaces and nanostructures for artifi-cial orthopedic implants. Nanomedicine (Lond) 2007; 2:861-874.
9. Torrecillas R, Moya JS, Díaz LA, et al. Nanotechnology in joint replacement. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol 2009; 1:540-552.
10. Gittens RA, Olivares-Navarrete R, McLachlan T, et al. Differential responses of osteoblast lineage cells to nanotopographically-modified, microroughened titanium-aluminum-vanadium alloy surfaces. Biomaterials 2012; 33:8986-8994.
11. Dalby MJ, Gadegaard N, Tare R, et al. The control of human mesenchymal cell differentiation using nanoscale symmetry and disorder. Nat Mater 2007; 6:997-1003.
12. Schofer MD, Roessler PP, Schaefer J, et al. Electrospun PLLA nanofiber scaf-folds and their use in combination with BMP-2 for reconstruction of bone defects. LoS One 2011; 6:25462.
13. Oh S, Brammer KS, Li YS, et al. Stem cell fate dictated solely by altered nanotube dimension. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106:2130-2135.
14. McMurray RJ, Gadegaard N, Tsimbouri PM, et al. Nanoscale surfaces for the long-term maintenance of mesenchymal stem cell phenotype and multipotency. Nat Mater 2011; 10:637-644.
15. Webster TJ, Ejiofor JU. Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti, Ti6Al4V, and CoCrMo. Biomaterials 2004; 25:4731-4739.
16. Appleford MR, Oh S, Oh N, Ong JL. In vivo study on hydroxyapatite scaffolds with trabecular architecture for bone repair. J Biomed Mater Res A 2009; 89:1019-1027.
17. Price RL, Waid MC, Haberstroh KM, Webster TJ. Selective bone cell adhesion on formulations containing carbon nanofibers. Biomaterials 2003; 24:1877-1887.
18. Webster TJ, Ergun C, Doremus RH, Siegel RW, Bizios R. Enhanced functions of osteoblasts on nanophase ceramics. Biomaterials 2000;21:1803-1810.
19. Webster TJ, Siegel RW, Bizios R. Osteoblast adhesion on nanophase ceramics. Biomaterials 1999;20:1221-1227.
20. Perla V, Webster TJ. Better osteoblast adhesion on nanoparticulate selenium: A promising orthopedic implant material. J Biomed Mater Res A 2005; 75:356-364.
21. Yang L, Sheldon BW, Webster TJ. Orthopedic nano diamond coatings: control of surface properties and their impact on osteoblast adhesion and proliferation. J Biomed Mater Res A 2009; 91:548-556.
22. Misra SK, Mohn D, Brunner TJ, et al. Comparison of nanoscale and microscale bioactive glass on the properties of P(3HB)/Bioglass composites. Biomaterials 2008; 29:1750-1761.
23. Palin E, Liu H, Webster TJ. Mimicking the nanofeatures of bone increases bone-forming cell adhesion and proliferation. Nanotechnology 2005; 16:1828-1835.
24. Marelli B, Ghezzi CE, Mohn D, et al. Accelerated mineralization of dense collagen-nano bioactive glass hybrid gels increases scaffold stiffness and regulates osteoblas-tic function. Biomaterials 2011; 32:8915-8926.
25. Webster TJ, Schadler LS, Siegel RW, Bizios R. Mechanisms of enhanced osteo-blast adhesion on nanophase alumina involve vitronectin.

Tissue Eng 2001; 7:291- 301
26. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Pearcy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. Tissue Eng 2005; 11:1-18.
27. Abu-Amer Y, Darwech I, Clohisy JC. Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies. Arthritis Res Ther 2007; 9(Suppl.1):S6.
28. Jacobs JJ, Campbell PA, T Konttinen Y; Implant Wear Symposium 2007 Bio-logic Work Group. How has the biologic reaction to wear particles changed with newer bearing surfaces? J Am Acad Orthop Surg 2008; 16Suppl1:S49-S55.
29. Misra N, Kapusetti G, Jaiswal S, Maiti P. Toughening of bone cement using nano-particle: The effect of solvent. J Appl Polym Sci 2011; 121:1203-1213.
30. Harvey EJ, Henderson JE, Vengallatore ST. Nanotechnology and bone healing. J Orthop Trauma 2010; 24(Suppl.1):S25-S30.
31. Huber FX, Hillmeier J, Herzog L, et al. Open reduction and palmar plate-osteosynthesis in combination with a nanocrystalline hydroxyapatite spacer in the treatment of comminuted fractures of the distal radius. J Hand Surg Br 2006; 31:298-303.
32. Huber FX, McArthur N, Hillmeier J, et al. Void filling of tibia compression fracture zones using a novel resorbable nanocrystalline hydroxyapatite paste in combination with a hydroxyapatite ceramic core: first clinical results. Arch Orthop Trauma Surg 2006; 126:533-540.
33. Kon E, Delcogliano M, Filardo G, et al. A novel nano-composite multi-layered bio-material for treatment of osteochondral lesions: technique note and an early stability pilot clinical trial. Injury 2010; 41:693-701.
34. Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Altadonna G, Marcacci M. Novel nano-composite multi-layered biomaterial for the treatment of multifocal degenerative carti-lage lesions. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2009; 17:1312-1315.
35. Nilsonne G, Sun X, Nyström C, et al. Selenite induces apoptosis in sarcomatoid malignant mesothelioma cells through oxidative stress. Free Radic Biol Med 2006; 41:874-885.
36. Tran PA, Sarin L, Hurt RH, Webster TJ. Titanium surfaces with adherent selenium nanoclusters as a novel anticancer orthopedic material. J Biomed Mater Res A 2010; 93:1417-1428.
37. Shi Z, Huang X, Liu B, et al. Biological response of osteosarcoma cells to size-controlled nanostructured hydroxyapatite. J Biomater Appl 2010; 25:19-37.
38. Lu S, Gao W, Gu HY. Construction, application and biosafety of silver nanocrystal-line chitosan wound dressing. Burns 2008; 34:623-628.
39. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. Burns 2007; 33:139-148.
40. Zhao L, Wang H, Huo K, et al. Antibacterial nano-structured titania coating incorporated with silver nanoparticles. Biomaterials 2011; 32:5706-5716.
41. Ding T, Luo ZJ, Zheng Y, Hu XY, Ye ZX. Rapid repair and regeneration of damaged rabbit sciatic nerves by tissue-engineered scaffold made from nano-silver and collagen type I. Injury 2010; 41:522-527.
42. Dohnert MB, Venâncio M, Possato JC, et al. Gold nanoparticles and diclofenac diethylammonium administered by iontophoresis reduce inflammatory cytokines expression in Achilles tendinitis. Int J Nanomedicine 2012; 7:1651-1657.
43. Li H, Ogle H, Jiang B, Hagar M, Li B. Cefazolin embedded biodegradable polypeptide nanofilms promising for infection prevention: a preliminary study on cell responses. J Orthop Res 2010; 28:992-999.
44. Tasker LH, Sparey-Taylor GJ, Nokes LD. Applications of nanotechnology in orthopaedics. Clin Orthop Relat Res 2007; 456:243-249.
45. Borm PJ. Particle toxicology: from coal mining to nanotechnology. Inhal Toxicol 2002; 14:311-324.
46. Polyzois I, Nikolopoulos D, Michos I, Patsouris E, Theocharis S. Local and systemic toxicity of nanoscale debris particles in total hip arthroplasty. J Appl Toxicol 2012; 32:255-269.
47. Sato M, Webster TJ. Nanobiotechnology: implications for the future of nanotechnology in orthopedic applications. Expert Rev Med Devices 2004; 1:105-114.
48. Tamura K, Takashi N, Akasaka T, et al. Effects of micro/nano particle size on cell function and morphology. Key Eng Mater 2004; 254-256:919-922.

49. Warheit D. Nanoparticles: health impact? Mater Today 2004; 7:32-35.
50. Pal N, Quah B, Smith PN, et al. Nano-osteoimmunology as an important consideration in the design of future implants. Acta Biomater 2011; 7:2926-2934.
51. Firkins PJ, Tipper JL, Saadatzadeh MR, et al. Quantitative analysis of wear and wear debris from metal-on-metal hip prostheses tested in a physiological hip joint simulator. Biomed Mater Eng 2001; 11:143-157.
52. Bozic KJ, Browne J, Dangles CJ, et al. Modern metal-on-metal hip implants. J Am Acad Orthop Surg 2012; 20:402-406.
53. Campbell JR, Estey MP. Metal release from hip prostheses: cobalt and chromium toxicity and the role of the clinical laboratory. Clin Chem Lab Med 2013; 51:213-220.

ΟΣΤΟΥΝ (2014) 25 (4): 162-178 Ανασκόπηση

Απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με ρευματολογικά νοσήματα

Β. ΗΓΟΥΜΕΝΟΥ, Π. ΜΕΓΑΛΟΟΙΚΟΝΟΜΟΣ, Ι. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ, Χ. ΒΩΤΤΗΣ, Φ. ΖΑΜΠΕΛΗ, Γ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ

Α' Ορθοπαιδική Κλινική, ΑΤΤΙΚΟΝ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα

Περίληψη

Η Σπονδυλική Στήλη (ΣΣ) προσβάλλεται συχνά στα πλαίσια της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ) και των Οροαρνητικών Σπονδυλαρθρίτιδων (ΟΑΣ) και γι' αυτό καθίσταται σημαντική η διάγνωση της προσβολής αυτής. Έτσι, ενώ ο απλός ακτινογραφικός έλεγχος συστήνεται ως αρχική εξέταση, ολοένα και περισσότερο αυξάνεται η χρήση της αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας (CT, MRI). Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν μεν τα τυπικά ακτινογραφικά ευρήματα των αλλοιώσεων της ΣΣ στα πλαίσια ΡΑ και ΟΑΣ αλλά επιπλέον να αναδειχθούν και τα πλεονεκτήματα από τη χρήση της Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας. Η ΡΑ συνήθως προσβάλλει την ΑΜΣΣ και μπορεί να οδηγήσει σε σε σοβαρού βαθμού αστάθεια της άρθρωσης. Το υπεξάρθρημα διαγιγνώσκεται από τις απλές ακτινογραφίες ωστόσο συμπληρωματικός απεικονιστικός έλεγχος με MRI ή/και CT ενδείκνυται πάντα ώστε να απεικονίσουμε τον νωτιαίο μυελό και το σπονδυλικό σωλήνα σε ασθενείς με εγκάρσιο υπεξάρθρημα, αυχεναλγία ή/και νευρολογική συμπτωματολογία. Οι ΟΑΣ μπορεί να προσβάλλουν ολόκληρη τη ΣΣ. Η Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα είναι η πιο συχνή μορφή από τις ΟΑΣ και τα ακτινογραφικά της ευρήματα είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Στα πρώιμα στάδια χαρακτηρίζεται από τετραγωνισμένα σπονδυλικά σώματα και πύκνωση των σπονδυλικών γωνιών και στα όψιμα από λεπτές οστεοποιήσεις ανάμεσα από τα σπονδυλικά σώματα, σύμπτυξη των σπονδύλων, αρθρίτιδα/αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων και οστεοποίηση των συνδέσμων προκαλώντας δυσκαμψία της ΣΣ. Τα απεικονιστικά ευρήματα των υπολοίπων μορφών των ΟΑΣ μπορεί να ποικίλλουν αλλά ογκώδεις οστεοποιήσεις παρασπονδυλικά, συμβαίνουν συχνά στην ψωριασική σπονδυλαρθρίτιδα. Η MRI μπορεί να εντοπίσει τόσο σημεία ενεργού φλεγμονής όσο και χρόνιες δομικές αλλοιώσεις. Η CT είναι χρήσιμη στην εντόπιση καταγμάτων.

Λέξεις κλειδιά: Ρευματολογικά νοσήματα, Σπονδυλική στήλη

Imaging the spine in patients with rheumatological diseases

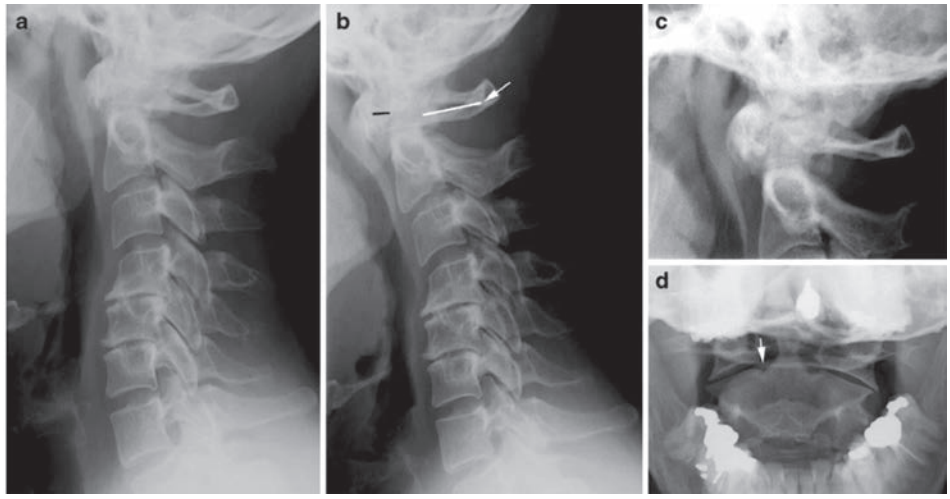
V. IGOUMENOU, P. MEGALOIKONOMOS, I. GALANOPOULOS, C. VOTTIS, F. ZAMPELI, G. PANAGOPOULOS, A.F. MAVROGENIS

First Department of Orthopaedics, ATTIKON University Hospital, Athens

Summary

Spinal involvement is frequent in rheumatoid arthritis (RA) and seronegative spondyloarthritides (SpA), and its diagnosis is important. Thus, MRI and CT are increasingly used, although radiography is the recommended initial examination. The purpose of this review is to present the typical radiographic features of spinal changes in RA and SpA in addition to the advantages of MRI and CT, respectively. RA changes are usually located in the cervical spine and can result in serious joint instability. Subluxation is diagnosed by radiography, but supplementary MRI and/or CT is always indicated to visualise the spinal cord and canal in patients with vertical subluxation, neck pain and/or neurological symptoms. SpA may involve all parts of the spine. Ankylosing spondylitis is the most frequent form of SpA and has rather characteristic radiographic features. In early stages it is characterised by vertebral squaring and condensation of vertebral corners, in later stages by slim ossifications between vertebral bodies, vertebral fusion, arthritis/ankylosis of apophyseal joints and ligamentous ossification causing spinal stiffness. The imaging features of the other forms of SpA can vary, but voluminous paravertebral ossifications often occur in psoriatic SpA. MRI can detect signs of active inflammation as well as chronic structural changes; CT is valuable for detecting fracture.

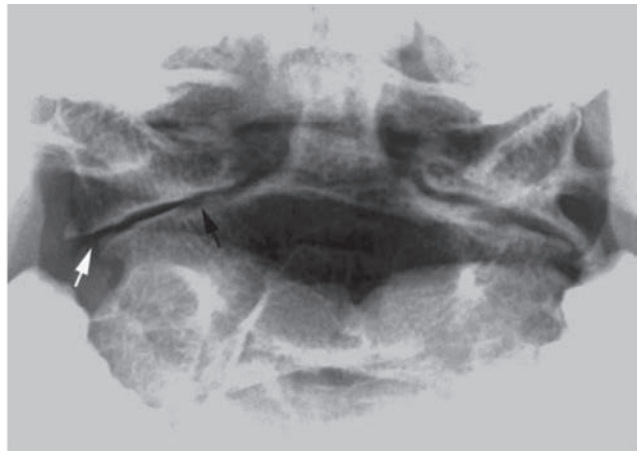
Keywords: Rheumatological diseases, Spine



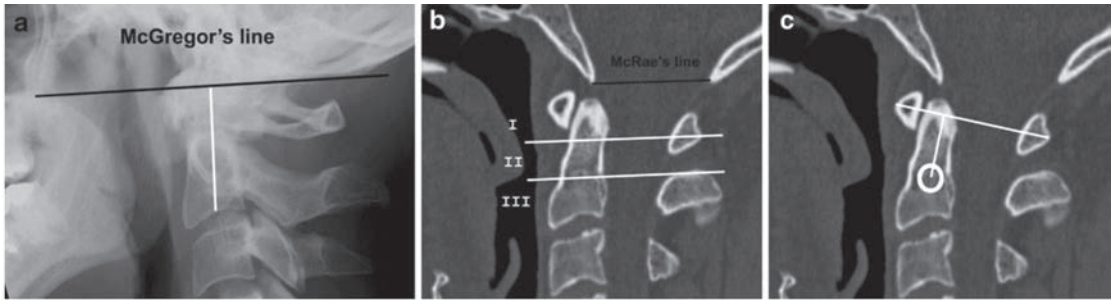
Εικ. 1. Ακτινογραφία της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε ασθενή με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Προφίλ ακτινογραφίες σε: (a) ουδέτερη θέση και (b) κατά την κάμψη. (c) προφίλ και (d) πρόσθια-οπίσθια (AP) διαστοματική λήψη στην ατλαντο-αξονική περιοχή (45 ετών γυναίκα). Κατά την κάμψη (b) η απόσταση (>3 mm) ανάμεσα στο οπίσθιο χείλος του πρόσθιου τόξου του άτλαντα και στο πρόσθιο τμήμα του οδόντα είναι μη φυσιολογική (μαύρη γραμμή). Σημειώστε ότι η γραμμή της ακανθώδους του άτλαντα (βέλος) δεν ευθυγραμμίζεται με εκείνες των άλλων σπονδύλων, επιβεβαιώνοντας την παρουσία πρόσθιου υπεξαρθρήματος, αλλά δεν υπάρχει καμία στένωση στο ατλαντοαξονικό σωλήνα. Το οπίσθιο ατλαντο-οδοντικό διάστημα (λευκή γραμμή) είναι >14 mm. Στη διαστοματική (d) φαίνεται η διάβρωση στη βάση του οδόντα (βέλος). Επιπλέον οι (a) και (b) παρουσιάζουν συνυπάρχουσες εκφυλιστικές αλλοιώσεις στο επίπεδο A4-A6.

Εισαγωγή

Η σπονδυλική στήλη μπορεί να προσβληθεί από τις περισσότερες φλεγμονώδεις διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, των Οροαρνητικών Σπονδυλίτιδων, της Νεανικής Αρθρίτιδας αλλά και των λιγότερο συχνών διαταραχών όπως είναι η φλυκταινώδης αρθρίτιδα-οστεΐτιδα και το σύνδρομο SAPHO (οροχονίτιδα, ακμή, φλύκταινες, υπερόστωση, οστεΐτιδα). Κατά την τελευταία δεκαετία η χρήση για διαγνωστικούς σκοπούς της μαγνητικής και αξονικής τομογραφίας έχει αυξηθεί σημαντικά, παρόλο που ακόμα ως αρχικό μέσο εξέτασης συστήνονται οι απλές ακτινογραφίες. Γι' αυτό είναι σημαντικό να γνωρίζουμε όχι μόνο τα χαρακτηριστικά ακτινογραφικά ευρήματα των αρθρίτιδων αλλά και επιπλέον τα πλεονεκτήματα που μας προσφέρει η συμπληρωματική εξέταση με μαγνητική και αξονική τομογραφία. Η ανασκόπηση αυτή θα εστιάσει στα διαφορετικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά ενώ ακόμα θα επικεντρωθεί και στις πιο συχνές φλεγμονώδεις αλλοιώσεις της σπονδυλικής στήλης που παρατηρούνται στα πλαίσια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και των οροαρνητικών σπονδυλίτιδων. Οι δύο αυτές οντότητες εμφανίζουν δι-



Εικ. 2. Πλάγιο και περιστροφικό ατλαντο-αξονικό υπεξάρθρημα. Προσθιοπίσθια διαστοματική ακτινογραφία σε άνδρα 53 ετών με PA. Υπάρχει βράχυνση της ατλαντο-αξονικής άρθρωσης με επιφανειακές διαβρώσεις (μαύρο βέλος) και πλάγια μετατόπιση του άξονα σε σχέση με τα πλάγια ογκώματα του άτλαντα (λευκό βέλος). Επιπλέον υπάρχουν σημεία που υποδεικνύουν στροφική μετατόπιση όπως η ασυμμετρία της απόστασης μεταξύ του οδόντα και των πλάγιων ογκωμάτων του άτλαντα.



Εικ. 3. Κάθετο ατλαντο-αξονικό υπεξάρθρημα, οι μέθοδοι μέτρησης. (a) Προφίλ φυσιολογική ακτινογραφία σε ουδέτερη θέση που δείχνει τη θέση της γραμμής του McGregor (μαύρο) μεταξύ της άνω οπίσθιας πτυχής της σκληράς υπερώας και του άπω ουραίου σημείου του ινιακού οστού. Μετακίνηση της κορυφής του οδόντα >4,5 mm πάνω από τη γραμμή του McGregor υποδεικνύει κάθετο υπεξάρθρημα. Η απόσταση (λευκή γραμμή) μεταξύ της γραμμής του McGregor και της μεσότητας του κάτω χείλους του σώματος του άξονα χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του κάθετου υπεξαρθρήματος σύμφωνα με τη μέθοδο των Redlund-Johnell και Pettersson. Απόσταση μικρότερη από 34 mm στους άνδρες και 29 mm στις γυναίκες δείχνει κάθετο υπεξάρθρημα. (b) οβελιαία CT ανακατασκευή μιας φυσιολογικής αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης που δείχνει τη θέση της γραμμής του McRae (η οποία αντιστοιχεί στο ινιακό τρήμα) καθώς και τη διαίρεση του άξονα σε τρία ίσα τμήματα τα οποία χρησιμοποιούνται στη μέθοδο του Clark για τη διάγνωση κάθετου υπεξαρθρήματος. Εάν το πρόσθιο τόξο του άτλαντα είναι στο ίδιο επίπεδο με το μέσο ή ουραίο τρίτο του άξονα τότε έχουμε , αντίστοιχα, ήπιο ή έντονο κάθετο υπεξάρθρημα. (c) η μέθοδος Ranawat περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της απόστασης μεταξύ του κέντρου του δεύτερου αυχενικού σπονδύλου και του εγκάρσιου άξονα του άτλαντα. Απόσταση μικρότερη από 15 mm σε άνδρες και 13 mm σε γυναίκες υποδεικνύει κάθετο υπεξάρθρημα [4].

αφορετικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά τα οποία και είναι σημαντικό να αναγνωριστούν.

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) προσβάλλει συνήθως την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όπου παρατηρούνται διαβρώσεις στην ατλαντο-αξονική περιοχή. Ο ορογόνος μπορεί να γίνει φλεγμονώδης και πεπαχυσμένος (pannus) γύρω από τον οδόντα και να προκαλέσει οστική διάβρωση και καταστροφή των παρακείμενων συνδέσμων, η οποία είναι ιδιαίτερα σοβαρή αν προσβληθεί ο οπίσθιος εγκάρσιος σύνδεσμος. Χαλάρωση ή ρήξη του εγκαρσίου συνδέσμου οδηγεί σε αστάθεια με πιθανό κίνδυνο τραυματισμού του νωτιαίου μυελού. Η προσβολή του αυχένα από τη ΡΑ είναι μία προοδευτική, σοβαρή κατάσταση με μειωμένο προσδόκιμο ζωής [1] και γι' αυτό και η διάγνωσή της τόσο σημαντική [2,3]. Οι απλές ακτινογραφίες της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης είναι σημαντικές σε ασθενείς με ΡΑ και αυχεναλγία [3]. Θα πρέπει πάντα ο έλεγχος να συμπεριλαμβάνει μία προφίλ λήψη σε κάμψη συγκρινόμενη με μία προφίλ σε ουδέτερη θέση καθώς και ειδικές λήψεις του οδόντα ώστε να εντοπιστούν οι οποιεσδήποτε αλλοιώσεις ή/και αστάθεια (Εικόνα 1). Μια συμπληρωματική προφίλ λήψη σε έκταση μπορεί να είναι χρήσιμη ώστε να εκτιμηθεί η ικανότητα ανάταξης του υπεξαρθρήματος της ατλαντο-αξονικής, η οποία μπορεί και να περιορίζεται από φλεγμονώδη ορογόνο ιστό, ο οποίος μπορεί να βρίσκεται στο πρόσθιο τόξο μεταξύ του άτλαντα και του οδόντα. Το πρόσθιο ατλαντο-αξονικό υπεξάρθρημα είναι μεν η πιο συχνή μορφή αστάθειας της ΡΑ στην ινιο-ατλαντο-αξονική περιοχή αλλά επίσης μπορεί να υπάρχει και πλάγιο, στροφικό ή και εγκάρσιο υπεξάρθρημα της άρθρωσης. Οι διάφοροι τύποι αστάθειας ορίζονται βάση ακτινογραφιών ως εξής [3].

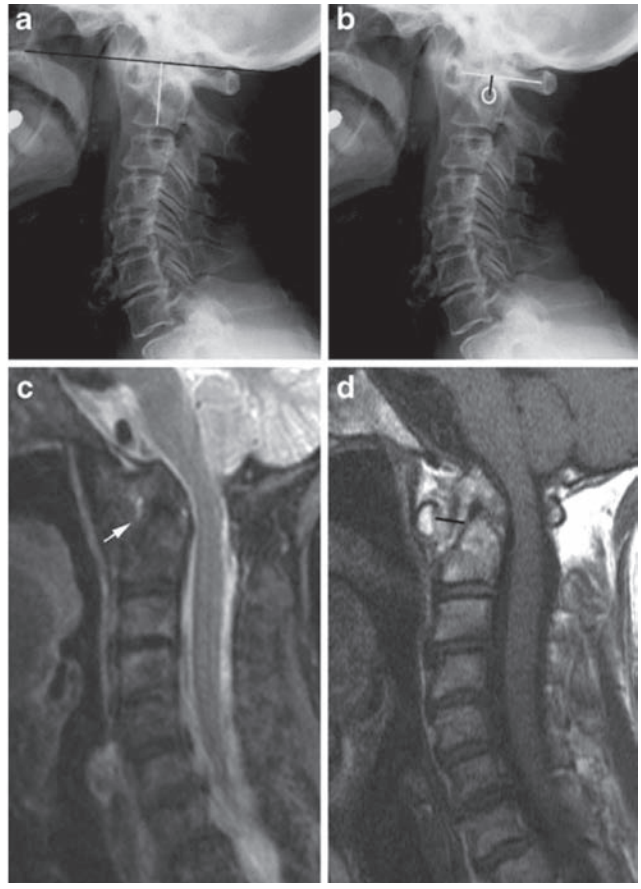
Πρόσθιο ατλαντο-αξονικό υπεξάρθρημα. Η απόσταση ανάμεσα στο οπίσθιο τμήμα του πρόσθιου τόξου του άτλαντα και στο πρόσθιο τμήμα του οδόντα πρέπει να είναι πάνω από 3 mm στην ουδέτερη θέση ή/και στην κάμψη (Εικόνα 1). Μπορεί να προκαλέσει στένωση στο ατλαντο-αξονικό κανάλι με το οπίσθιο ατλαντο-οδοντικό διάστημα να είναι <14 mm (Εικόνα 1).

Πλάγιο και στροφικό ατλαντο-αξονικό υπεξάρθρημα. Παρεκτόπιση των πλάγιων ογκωμάτων του άτλαντα μεγαλύτερη από 2 mm σε σχέση με αυτά του άξονα και ασσυμετρία των πλάγιων ογκωμάτων σε σχέση με τον οδόντα, αντιστοίχως (Εικόνα 2). Το στροφικό και πλάγιο υπεξάρθρημα διαγιγνώσκεται με διαστοματικές προσθοπίσθιες ακτινογραφίες. Συχνά συνυπάρχει και πρόσθιο υπεξάρθρημα εξαιτίας

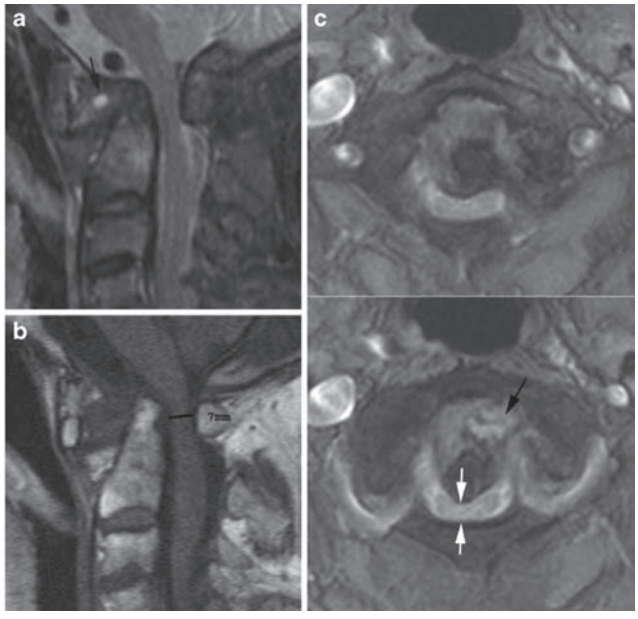
της στενής ανατομικής σχέσης που υπάρχει ανάμεσα στον άτλαντα και τον άξονα.

Οπίσθιο ατλαντο-αξονικό υπεξάρθρημα. Το πρόσθιο τόξο του άτλαντα μετακινείται πάνω από τον οδόντα. Είναι αρκετά σπάνιο αλλά μπορεί να συνυπάρχει σε κάταγμα του οδόντα.

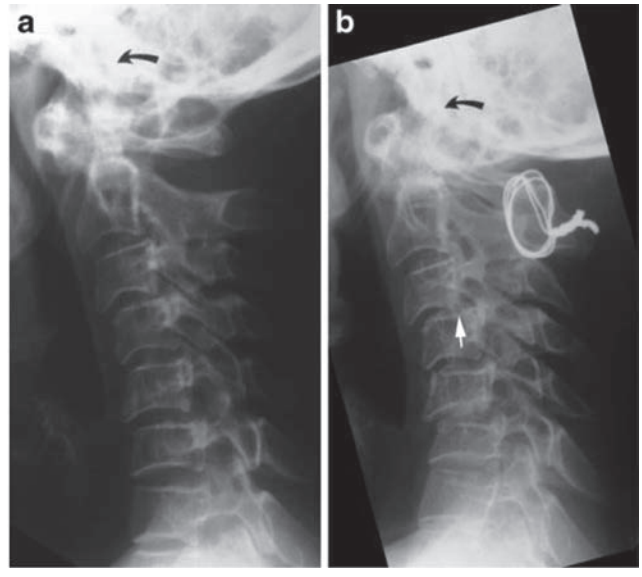
Εγκάρσιο ατλαντο-αξονικό υπεξάρθρημα αναφέρεται και αλλιώς ως ατλαντο-αξονική πρόσκρουση, βασικός εγκολεασμός ή κρανιακό setting, και ορίζεται ως η μετακίνηση της κορυφής του οδόντα κεντρικά προς τη γραμμή του McRae αντίστοιχα στο ινιακό τρήμα. Η γραμμή αυτή δύσκολα μπορεί να καθοριστεί στις ακτινογραφίες και το εγκάρσιο υπεξάρθρημα μπορεί να διαγνωστεί και με άλλα μέσα. Μετακίνηση της κορυφής του οδόντα >4.5 mm πάνω από τη γραμμή του McGregor (ανάμεσα από το οπίσθιο και άνω τμήμα της σκληρής υπερώας και του άπω ουραίου τμήματος της ινιακής καμπής) είναι ενδεικτική εγκαρσίου υπεξαρθρήματος (Εικόνα 3). Η ύπαρξη τυχόν διάβρωσης στον οδόντα μπορεί να κάνει δύσκολη τη μέτρηση αυτή. Η μέθοδος Redlund-Johnell βασίζεται, γι' αυτό το λόγο, στην ελάχιστη απόσταση μεταξύ της γραμμής του McGregor και της μεσότητας του κατώτερου ορίου του σώματος του άξονα σε προφίλ ακτινογραφίες σε ουδέτερη θέση (Εικόνα 3) [4]. Η υπερώα όμως δεν είναι πάντα ορατή γι' αυτό και προτάθηκαν μέθοδοι οι οποίες δεν χρησιμοποιούν τον οδόντα ή/και την υπερώα ως οδηγά σημεία [4]. Η μέθοδος που περιγράφθηκε από τους Clark και συν. [4] περιλαμβάνει εκτίμηση της θέσης του άτλαντα χωρίζοντας τον άξονα σε τρία ίσα μέρη σε προφίλ ακτινογραφία. Η θέση του πρόσθιου τόξου του άτλαντα στο ίδιο επίπεδο με το μέσο ή ουραίο τριτημόριο του άξονα δείχνει εγκάρσιο υπεξάρθρημα (Εικόνα 3). Οι Ranawat και συν. πρότειναν τη χρήση του διαστήματος ανάμεσα από το κέντρο του δεύτερου αυχενικού πετάλου και του κάθετου άξονα του άτλαντα στο επίπεδο του οδόντα (Εικόνα 3) [4]. Για να μπορεί να διαγνωστεί το εγκάρσιο υπεξάρθρημα συστήνεται ο συνδυασμός των μεθόδων των Redlund-Johnell, Clark και Ranawat [4]. Αν οποιαδήποτε από αυτές τις μεθόδους θέτει την υποψία του υπεξαρθρήματος θα πρέπει να γίνει MRI ώστε να απεικονιστεί ο νωτιαίος μυελός (Εικόνα 4). Με τη χρήση αυτού του συνδυασμού των μεθόδων το εγκάρσιο υπεξάρθρημα διαλάθει διάγνωσης μόνο στο 6% των ασθενών [4]. Είναι εξαιρετικά σημαντικό να διαγιγνώσκεται αυτό το υπεξάρθρημα καθώς. λόγω της εγγύτητας του οδόντα με τον προμήκη μυ-



Εικ. 4. Κάθετο υπεξάρθρημα. (a) Προφίλ ακτινογραφία με τη γραμμή του McGregor (μαύρη γραμμή, 61 ετών άνδρας με PA). Η κορυφή του οδόντα είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, αλλά η μέτρηση με τη μέθοδο Redlund-Johnell (λευκή γραμμή) αποκαλύπτει μία απόσταση 27 mm, η οποία είναι κάτω του φυσιολογικού. Σε συμφωνία με αυτή τη μέτρηση, το πρόσθιο τόξο του άτλαντα είναι στο ίδιο επίπεδο με το μεσαίο τριτημόριο του άξονα. (b) Μέθοδος Ranawat, η απόσταση μεταξύ του κέντρου του δευτέρου αυχενικού σπονδύλου και του εγκάρσιου άξονα του άτλαντα είναι κάτω από το φυσιολογικό (9 mm). Όλες οι μετρήσεις δείχνουν κάθετο υπεξάρθρημα. Στη συμπληρωματική MRI, (c) οβελιαία STIR και (d) T1 ακολουθία φαίνεται η διάβρωση του οδόντα και η προεκβολή της κορυφής του οδόντα στο ινιακό τρήμα προκαλώντας έτσι στένωση του σπονδυλικού σωλήνα έως 9 mm, αλλά φαίνεται η παραμονή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού γύρω από το νωτιαίο μυελό. Υπάρχει ένας 9-χιλιοστών πάχους φλεγμονώδης ιστός (pannus) ανάμεσα στον οδόντα και στο πρόσθιο τόξο (μαύρη γραμμή) ο οποίος παρουσιάζει μικρές περιοχές με υψηλής έντασης σήματος στη STIR ακολουθία (βέλος) συμβατό με ήπια δραστηριότητα, αλλά το κενό σήμα κυριαρχεί στον ινώδη ιστό.



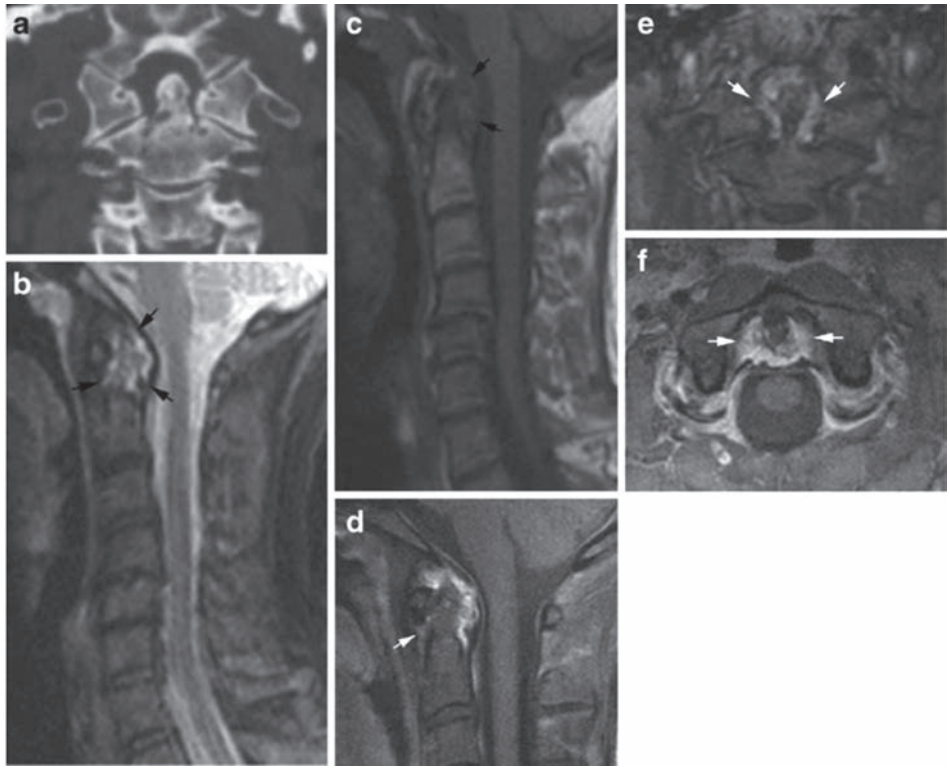
Εικ. 5. Κάθετο υπεξάρθρημα με συμπίεση του νωτιαίου μυελού. MRI της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε γυναίκα 69 ετών με προχωρημένη περιφερική ΡΑ, αυχεναλγία και κλινική συμπτωματολογία μυελοπάθειας. (a) Οβελιαία STIR, (b) οβελιαία T1 και (c) εγκάρσια T2 fat-saturated (FS). Οι εικόνες δείχνουν διάβρωση του οδόντα και προεκβολή της κορυφής αυτού στο ινιακό τρήμα προκαλώντας έτσι συμπίεση στον νωτιαίο μυελού, παρουσιάζοντας ακανόνιστη ένταση σήματος (λευκά βέλη). Ο οστέινος σπονδυλικός σωλήνας έχει πλάτος περίπου 7 mm (μαύρη γραμμή). Υπάρχει φλεγμονώδης ιστός (pannus) ετερογενούς έντασης σήματος ο οποίος περιβάλλει τον οδόντα και η εικόνα είναι συμβατή με ιστό ινώδους και οιδηματώδους αρχής (μαύρα βέλη) ο οποίος βρίσκεται στον διευρυμένο χώρο μεταξύ του οδόντα και του πρόσθιου τόξου του άτλαντα.



Εικ. 6. Υποαξονική αστάθεια. (a) ακτινογραφία σε κάμψη γυναίκας 64 ετών με προχωρημένου βαθμού περιφερειακή ΡΑ. Πρόσθια ατλαντο-αξονική αστάθεια καθώς και υποαξονική αστάθεια σε πολλαπλά επίπεδα. (b) Ίδια λήψη 2 χρόνια αργότερα, μετά τη χειρουργική σταθεροποίηση της ατλαντο-αξονικής περιοχής, καταδεικνύει πρόοδο της υποαξονικής αστάθειας, ιδιαίτερα στο επίπεδο Α3 και Α4 (λευκό βέλος). Υπάρχει η χαρακτηριστική εικόνα τύπου «Σκάλας», η οποία σημειώθηκε και στις αρχικές ακτινογραφίες (a), αλλά τότε ήταν λιγότερο έντονη.

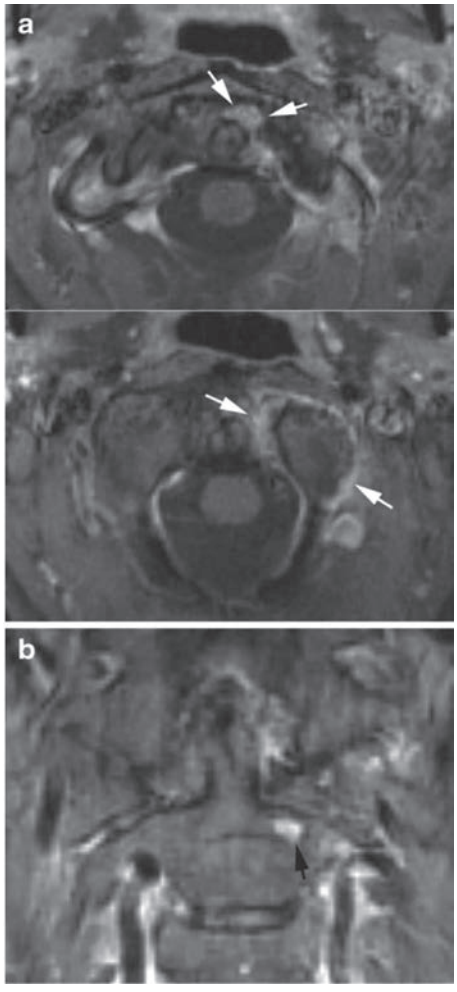
ελό και το εγγύς τμήμα του νωτιαίου μυελού, μπορεί να αποδειχθεί θανατηφόρο. Ο κίνδυνος συμπίεσης/τραυματισμού του μυελού υπάρχει ιδιαίτερα σε ασθενείς με καμπτική αστάθεια η οποία συνοδεύεται από διαβρωτικές αλλοιώσεις στην ατλαντο-αξονική ή/και στην ατλαντο-ινιακή άρθρωση ,προκαλώντας το εγκάρσιο υπεξάρθρημα με πρόσκρουση του οδόντα στο ινιακό τρήμα (Εικόνες 4, 5).

Υποαξονικές αλλοιώσεις της σπονδυλικής στα πλαίσια ΡΑ μπορούν να συμβούν ακόμα και με τη μορφή αρθρίτιδας των αποφύσεων ή/και των γλυνοειδών αρθρώσεων και εμφανίζονται ως στενώσεις και επιφανειακές διαβρώσεις στις ακτινογραφίες. Μπορεί να δημιουργήσει αστάθεια στο επίπεδο Α2-Θ1 η οποία εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια περιφερική αρθρίτιδα. Το πρόσθιο υπεξάρθρημα είναι μακράν πιο συχνό από το οπίσθιο και πρέπει στις ακτινογραφίες (και λήψεις σε κάμψη) ένας σπόνδυλος να έχει μετατοπιστεί κατά τουλάχιστον 3 mm προς τα εμπρός σε σχέση με τον κατώτερό του (Εικόνα 6). Οι αλλοιώσεις είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικές στα επίπεδα Α3-4 και Α4-5, ωστόσο μπορούν να προσβληθούν και πολλαπλά επίπεδα δημιουργώντας την εικόνα σκάλας στις προφίλ ακτινογραφίες. Η κατάσταση αυτή είναι σοβαρή εάν η διάμετρος του υποαξονικού σπονδυλικού σωλήνα στο οβελιαίο επίπεδο είναι <14 mm εμπεριέχοντας έτσι την πιθανότητα συμπίεσης του νωτιαίου μυελού [2]. Η αστάθεια μπορεί να επιδεινώνεται με το χρόνο ειδικά εάν γίνει χειρουργική σταθεροποίηση στο επίπεδο Α1-Α2 (Εικόνα 6) [5]. Αλλοιώσεις που μοιάζουν με δισκίτιδα και διάβρωση των ακανθωδών αποφύσεων μπορούν επίσης να γίνουν εμφανείς με απλές ακτινογραφίες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά είναι σχετικά σπάνιες, ενώ συνυπάρχουσες εκφυλιστι-



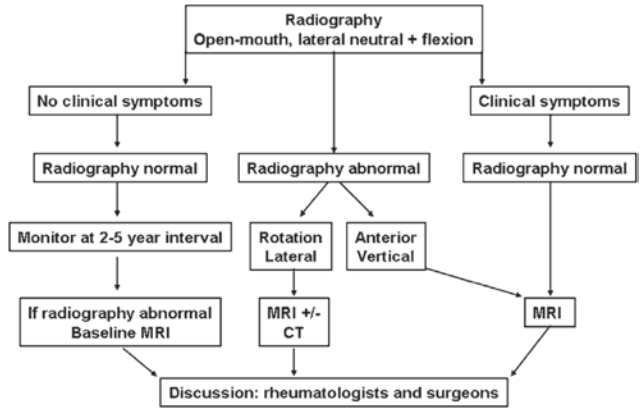
Εικ. 7. Πλεονεκτήματα της CT και MRI. (a) Συμπληρωματική CT και (b-f) MRI του ασθενούς της Εικόνας 1. Η CT καταδεικνύει τη διάβρωση όχι μόνο στη βάση του οδόντα αλλά και στην κορυφή του και στην ατλαντο-αξονική και στην ατλαντοϊνιακή άρθρωση, τα οποία είναι δύσκολο να απεικονισθούν με την απλή ακτινογραφία. MRI, (b) οβελιαία STIR και (c) οβελιαία T1 της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και post contrast T1FS εικόνες της ατλαντο-αξονικής περιοχής, (d) οβελιαία, (e) στεφανιαία και (f) εγκάρσια. Οιδηματώδης, ογκώδης φλεγμένων ιστός που περιβάλλει τον οδόντα, παρουσιάζεται στις STIR και T1 ακολουθίες (μαύρα βέλη) επιπρόσθετα με την εκφύλιση των A4/5 και A5/6 δίσκων με οπίσθια προεκβολή του δίσκου στο A4/5. Οι post contrast T1FS εικόνες επιβεβαιώνουν την παρουσία αγγειούμενου φλεγμονώδους ιστού γύρω από τον οδόντα (λευκά βέλη) και εδώ παρουσιάζει καλή ανατομική οριοθέτηση σε σχέση με τις εικόνες STIR. Δεν υπάρχει σημείο συμπίεσης του νωτιαίου μυελού.

κές αλλοιώσεις συμβαίνουν συχνότερα (Εικόνα 1). Η πολυεπίπεδη απεικόνιση με αξονική και μαγνητική τομογραφία περιορίζει τις επιπροβάλλουσες δομές και μπορεί να βελτιώσει τον εντοπισμό των αλλοιώσεων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οστικές αλλοιώσεις (διαβρώσεις κ.λπ.) διαγράφονται ξεκάθαρα με την αξονική τομογραφία [6]. Με την μαγνητική τομογραφία μπορούμε να δούμε τα μαλακά μόρια (αρθρικό θύλακο, νωτιαίο μυελό κλπ), σημεία δραστηριότητας της νόσου και σημεία φλεγμονής με τη μορφή ινώδους αρθρικού θυλάκου. Τα πλεονεκτήματα αυτά της αξονικής τομογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας σε ασθενείς με ατλαντο-αξονική προσβολή απεικονίζονται στις Εικόνες 7 και 8, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας να εντοπιστούν και σημεία αρθρίτιδας με τη μαγνητική τομογραφία πριν συμβούν οι διαβρωτικές αλλοιώσεις (Εικόνα 8) [3]. Μια διαγνωστική στρατηγική συστήνεται από τους Younes και συν. [3] (Εικόνα 9). Σε αυτή ενδείκνυται απλή ακτινογραφία σε όλους τους ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και διάρκεια νόσου >2 έτη καθώς πάνω από το 70% των ασθενών μπορεί να έχουν προσβληθεί στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης και αναφέρεται ότι είναι η νόσος είναι ασυμπτωματική στο 17%. Συστήνεται να παρακολουθούνται οι ασθενείς που έχουν εκδηλώσει περιφερική νόσο (διαβρώσεις) και έχουν θετικό RF (ρευματοειδή παράγοντα) και antiCCP (αντισώματα κατά του κυκλικού κιτρουλινικού πεπτιδίου) κάθε δύο χρόνια και οι ασθενείς με λίγες περιφερικές αλλοιώσεις και αρνητικό RF κάθε πέντε χρόνια. Η μαγνητική τομογραφία ενδείκνυται για ασθενείς με νευρολογικό έλλειμμα, ακτινολογική αστάθεια αυχενικής μοίρας



Εικ. 8. Ευρήματα MRI που δεν υπάρχουν στις απλές ακτινογραφίες. MRI σε γυναίκα 41 ετών με περιφερική διαβρωτική PA και αυχεναλγία και φυσιολογικές ακτινογραφίες αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. (a) Εγκάρσιες Post-contrast και (b) στεφανιαίες TIFs εικόνες οι οποίες δείχνουν σημεία ενεργού αρθρίτιδας με ενίσχυση της αντίθεσης στον αρθρικό υμένα στην αριστερή ατλαντο-αξονική άρθρωση καθώς και ενίσχυση σήματος από φλεγμονώδη ιστό στην αριστερή πλευρά του οδόντα (λευκά βέλη). Υπάρχει επίσης μια υποχόνδρια περιοχή στον άξονα με ενίσχυση σήματος (μαύρο βέλος) και είναι συμβατή με προδιαβρωτική βλάβη.

της σπονδυλικής στήλης , εγκάρσιο υπεξάρθρημα και υποαξονική στένωση [2,3]. Η απεικόνιση του νωτιαίου μυελού είναι ιδιαίτερα σημαντική για να εντοπιστεί τυχόν τραυματισμός ή κίνδυνος τραυματισμού αυτού. Γι' αυτό θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και αυχεναλγία ή/και νευρολογική συμπτωματολογία [3,7].



Εικ. 9. Διαγνωστική στρατηγική. Σύμφωνα με τους Younes και συν. [3] η ακτινογραφία της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με PA και διάρκεια νόσου >2 ετών. Θα πρέπει τουλάχιστον να περιλαμβάνει διαστοματικές και προφίλ λήψεις σε ουδέτερη θέση και σε κάμψη. Επειδή η συμμετοχή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης είναι ασυμπτωματική στο 17% των ασθενών με PA, συνιστάται να παρακολουθούνται οι ασθενείς κάθε 2-5 έτη, ανάλογα με την τιμή του ρευματοειδούς παράγοντα. Η MRI ενδείκνυται σε ασθενείς με νευρολογικό έλλειμμα, ακτινολογική αστάθεια, ενσφήνωση στην ατλαντο-αξονική και υποαξονική στένωση. Η CT μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σε στροφικό και πλάγιο υπεξάρθρημα, λόγω της δυνατότητας για μετέπειτα ανακατασκευή σε αυθαίρετες λήψεις και λόγω της σαφούς απεικόνισης των ατλαντοϊνιακών αρθρώσεων [6].

Οροαρνητικές Σπονδυλίτιδες

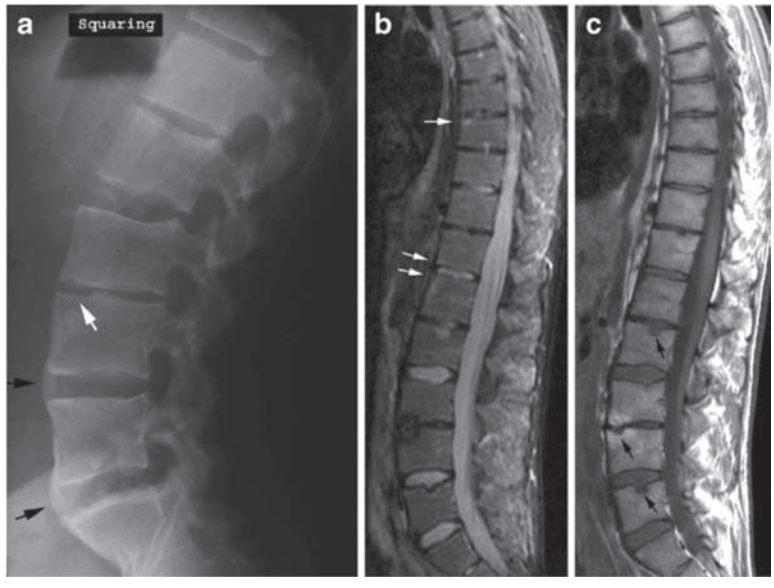
Σύμφωνα με τα Ευρωπαϊκά κριτήρια σταδιοποίησης [8,9], οι Οροαρνητικές Σπονδυλίτιδες διακρίνονται σε: (1) Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (ΑΣ), (2) Ψωριασική Αρθρίτιδα, (3) Αντιδραστική Αρθρίτιδα, (4) Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (εντεροπαθητικές αρθρίτιδες) και (5) αδιαφοροποίητη Οροαρνητική Σπονδυλίτιδα. Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στην ιερολαγόνιο άρθρωση συμβαίνουν πάντα στην AS και αποτελούν μέρος των υπολοίπων μορφών Οροαρνητικής Σπονδυλαρθρίτιδας. Σπονδυλικές αλλοιώσεις επίσης υπάρχουν στην Οροαρνητική Σπονδυλαρθρίτιδα ειδικά στα τελευταία στάδια της Αγκυλοποιητικής.

Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα

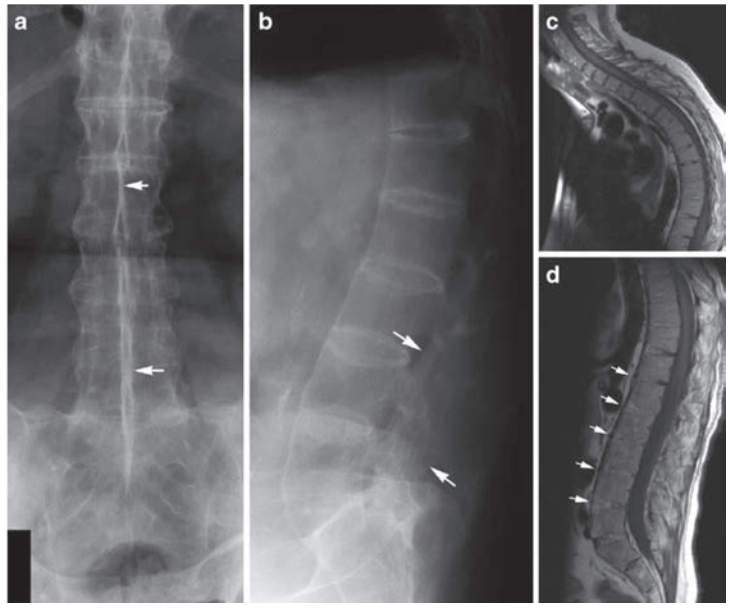
Η Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (ΑΣ) είναι η πιο συχνή και συνήθως αυτή με τα περισσότερα προβλήματα κινητικότητας από τις Οροαρνητικές Σπονδυλαρθρίτι-

Εικ. 10. Σχετικά πρώιμες αλλοιώσεις στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. (a) Προσθιοπίσθια ακτινογραφία των ιερολαγόνιων αρθρώσεων σε άνδρα 28 ετών που παρουσιάζει τυπική αμφοτερόπλευρη αγκυλοποιητική ιερολαγονίτιδα (Grade 3) με τη μορφή αμφοτερόπλευρης διάβρωσης των αρθρώσεων η οποία συνοδεύεται και από υποχόνδριο σκλήρυνση. (b) Αρχικές αλλοιώσεις στη σπονδυλική στήλη που συνίστανται σε διάβρωση των σπονδυλικών γωνιών (βλάβες Romanus) και σε τετραγωνισμένους σπονδύλους (θ11, θ12, 04, 05) και συνοδεύονται από συμπύκνωση των σπονδυλικών γωνιών - απαστράπτουσες γωνίες (βέλη).

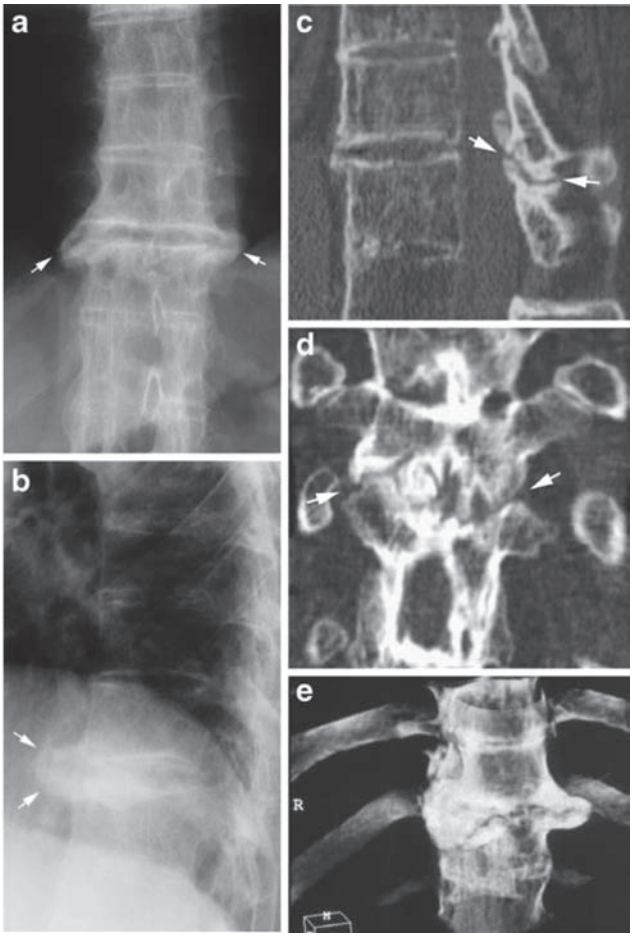
δες. Υπάρχει γενετική προδιάθεση καθώς συχνά σχετίζεται με το αντιγόνο HLA B27 [10]. Συχνά ξεκινά στη νεαρή ενήλικο ζωή και έχει μία χρόνια προοδευτική πορεία. Γι' αυτό είναι σημαντικό να γίνει η διάγνωση της νόσου. Σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης [11], η τελική διάγνωση χρειάζεται τα ακόλουθα: εκδηλωμένη ιερολαγονίτιδα βάση ακτινογραφίας (grade ≥2 αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα ή grade 3-4 ετερόπλευρη, Εικόνα 10) και τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κλινικά κριτήρια: (1) οσφυαλγία και δυσκαμψία για πάνω από 3 μήνες βελτιούμενη με δραστηριότητες, (2) περιορισμένη κινητικότητα οσφύος και (3) ελαττωμένη έκπτυξη θώρακα. Αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιούνται ακόμα για τη διάγνωση της ΑΣ παρόλη την αυξανόμενη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας για να εντοπιστεί πρώιμα η ασθένεια. Γι' αυτό είναι σημαντικό να γνωρίζουμε τόσο τα ακτινογραφικά ευρήματα της ασθένειας όσο και τα απεικονιστικά από τη μαγνητική τομογραφία. Τα πρώιμα ευρήματα από τις ακτινογραφίες περιλαμβάνουν διαβρώσεις των γωνιών των σπονδύλων (Romanus αλλοιώσεις) οι οποίες οδηγούν σε τετραγωνισμένους σπόνδυλους και προάγουν την αντιδραστική σκλήρυνση η οποία εμφανίζεται ως πύκνωση των σπονδυλικών γωνιών (shiny corners, Εικόνα 10). Αυτές οι αλλοιώσεις προκαλούνται από τη φλεγμονή στην κατάφυση του ινώδους δακτυλίου (ενθεσίτιδα) στις γωνίες των σπονδύλων προκαλώντας αντιδραστική παραγωγή οστού [12]. Αργότερα λεπτές οστεοποιήσεις εμφανίζονται στον ινώδη δακτύλιο (συνδεσμόφυτα) (Εικόνα 11) [13]. Με την πρόοδο της νόσου η σπονδυλική σταδιακά συνενώνεται εξαιτίας των συνδεσμόφυτων που διαπερνούν τα μεσοσπονδύλια διαστήματα αλλά και της αρθρόδεσης των αποφυσιακών αρθρώσεων, έχοντας ως αποτέλεσμα την πλήρη αρθρόδεση της σπονδυλικής στήλης (bamboo spine, Εικόνα 12). Σε προχωρημένη νόσο οι υπερ- και υπακάνθιοι σύνδεσμοι μπορεί να οστεοποιηθούν και να είναι εμφανείς στις μετωπιαίες ακτινογραφίες ως λεπτές οστεοποιημένες λωρίδες (Εικόνα 12). Η ύπαρξη μίας κεντρικής πυκνωτικής λωρίδας έχει ονομαστεί «σημείο στιλέτου» ("dagger sign"). Όταν η οστεοποίηση των συνδέσμων συμβαίνει μαζί με την οστεοποίηση των αποφυσιακών αρθρώσεων, υπάρχουν τρείς ακτινοπυκνωτικές κάθετες γραμμές στην μετωπιαία ακτινογραφία (σημείο σιδηροδρόμου / trolley-track sign). Διαβρωτικές αλλοιώσεις στα μεσοσπονδύλια διαστήματα (αλλοιώσεις του Andersson) εντοπίζονται σε περίπου 5% των ασθενών με τις απλές ακτινογραφίες [14], αλλά πιο συχνά με την μαγνητική τομογραφία (Εικόνα 11) [15]. Εμμένουσα κινητικότητα σε μεμονωμένα μεσοσπονδύλια διαστήματα μπορεί να συμβεί σε μία, κατά τα άλλα, αγκυλωμένη σπονδυλική, μερικές φορές και λόγω αδιάγνωστων καταγμάτων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ομοιάζουσες με ψευδάρθρωση



Εικ. 11. Συνδεσμόφυτα και διαβρώσεις στην ΑΣ. (a) Προφίλ ακτινογραφία σε έναν άνδρα 29 ετών με τη χαρακτηριστική λεπτή οστεοποίηση (συνδεσμόφυτα) στην περιφέρεια του ινώδους δακτυλίου (μαύρα βέλη) επιπλέον από τη διάβρωση των τελικών πλακών στο μεσοσπονδύλιο διάστημα μεταξύ Ο3 και Ο4 (λευκό βέλος). Συμπληρωματική MRI, (b) οβελιαία STIR και (c) Τ1 εικόνες δείχνουν μικρές οιδηματώδεις περιοχές στη διάβρωση του μεσοσπονδύλιου δίσκου Ο3/4 στην εικόνα STIR και λιπώδεις εναποθέσεις στους γύρω ιστούς στην Τ1 ως ένδειξη προηγούμενης οστικής φλεγμονής. Υπάρχουν πρόσθετες διαβρωτικές αλλοιώσεις (μαύρα βέλη, c) που δεν οριοθετούνται σαφώς με την ακτινογραφία και ήπιο οίδημα στις σπονδυλικές γωνίες (λευκά βέλη, b). Σημειώστε ότι τα συνδεσμόφυτα που απεικονίζονται στις ακτινογραφίες δεν είναι ορατά στη μαγνητική τομογραφία.



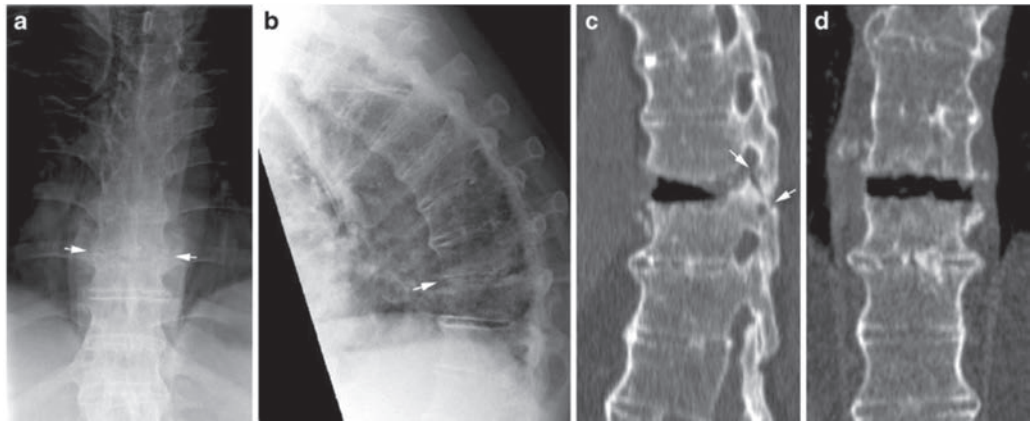
Εικ. 12. Προχωρημένη ΑΣ. (a) Προσθιοπίσθια και (b) προφίλ ακτινογραφία σε άνδρα 55 που απεικονίζουν σύμπτυξη σπονδυλικής στήλης λόγω συνδεσμόφυτων που διασχίζουν τα μεσοσπονδύλια διαστήματα και επιπλέον συνένωση των αποφυσιακών αρθρώσεων (μπαμπού σπονδυλική στήλη). Οι μεσακάνθιοι σύνδεσμοι είναι οστεοποιημένοι και εμφανίζονται ως λεπτές οστεοποιημένες ράβδοι στην προσθιοπίθια ακτινογραφία (σημείο σπιλέτου, βέλη). MRI, οβελιαίες Τ1 εικόνες (c) της αυχενοθωρακικής περιοχής και (d) της οσφυϊκής περιοχής, απεικονίζουν μια γενικευμένη στένωση των μεσοσπονδύλιων δίσκων με μερική συνένωση των σπονδυλικών σωμάτων ειδικά στην οσφυϊκή περιοχή (βέλη). Επιπλέον υπάρχει μία χαρακτηριστική παραμόρφωση της αγκυλοποιητικής με μειωμένη οσφυϊκή λόρδωση και θωρακική κύφωση.



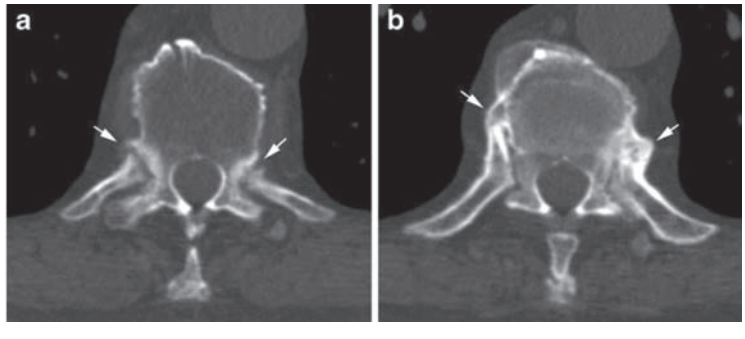
Εικ. 13. Αλλοιώσεις ομοιάζουσες με ψευδάρθρωση στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα. (a) Προσθιοπίσθια και (b) προφίλ ακτινογραφία που απεικονίζει τη σύμπτυξη των σπονδύλων εκτός από το μεσοσπονδύλιο διάστημα Θ10/11. Υπάρχουν σχηματισμένα οστεόφυτα σε αυτό το διάστημα (βέλη). Συμπληρωματική CT, (c) οβελιαία και (d) στεφανιαία ανασύνθεση 2D, που καταδεικνύει τη μη σύμπτυξη των σπονδυλικών σωμάτων και αποφυσιακών αρθρώσεων σε αυτό το επίπεδο (βέλη). (e) 3D ανασύνθεση η οποία αποδεικνύει περίτρανα τα πληθωρικά περιβάλλοντα αντιδραστικά οστεόφυτα.

αλλοιώσεις και στο σχηματισμό αντιδραστικών οστεόφυτων λόγω του υπερβολικού φορτίου που δέχεται ένα μεμονωμένο μεσοσπονδύλιο διάστημα το οποίο μπορεί να κινηθεί [14]. Η διάγνωση τέτοιων αλλοιώσεων μπορεί να απαιτεί αξονική τομογραφία ώστε να έχουμε επαρκή απεικόνιση αυτών (Εικόνα 13). Μια απειλητική επιπλοκή για τη ζωή στην ΑΣ είναι το σπονδυλικό κάταγμα. Μη θανατηφόρα κατάγματα αναφέρεται ότι συμβαίνουν στο 6% των ασθενών, ειδικά σε ασθενείς με μακράς διαρκείας νόσο [16]. Τα κατάγματα μπορεί να συμβούν μετά από χαμηλής ενέργειας τραυματισμούς εξαιτίας της ακαμψίας της σπονδυλικής και της οστεοπόρωσης η οποία συχνά συνυπάρχει. Κατάγματα συχνά συμβαίνουν στα μεσοσπονδύλια διαστήματα αλλά συνήθως εμπλέκονται οι οπίσθιες και αγκυλωμένες δομές της σπονδυλικής και γι' αυτό είναι και ασταθή κατάγματα (Εικόνα 14). Τα εμφανή εξ' αυτών δύναται να διαγνωσθούν και με απλές ακτινογραφίες αλλά πολλά μπορεί να μην φαίνονται. Είναι λοιπόν σημαντικό σε περίπτωση που έχουμε αρνητική ακτινογραφία να συμπληρώνεται ο έλεγχός με αξονική τομογραφία εάν υπάρχει υποψία κατάγματος (σε περίπτωση τραυματισμού ή εάν αλλάξει η συμπτωματολογία από την σπονδυλική). Αυχενικά και θωρακικά κατάγματα μπορεί να τραυματίσουν το νωτιαίο μυελό και να αποβούν θανατηφόρα ακόμα και αν ο τραυματισμός είναι μικρός [17]. Η πολυεπίπεδη αξονική ή μαγνητική τομογραφία παρέχει πλεονεκτήματα στη διάγνωση των αλλοιώσεων από ΑΣ. Η αξονική τομογραφία παρέχει μία ξεκάθαρη απεικόνιση των οστικών δομών και γι' αυτό είναι η προτιμώμενη τεχνική για τον εντοπισμό των καταγμάτων και την απεικόνιση των ψευδαρθρώσεων (Εικόνες 13, 14). Είναι ανώτερη από τη μαγνητική τομογραφία στον εντοπισμό μικρών οστικών βλαβών όπως είναι η διάβρωση και η αγκύλωση των αποφυσιακών, των πλάγιων σπονδυλικών και εγκάρσιων αρθρώσεων (Εικόνα 15). Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να αναδείξει σημεία ενεργού φλεγμονής στον μυελό των οστών και οίδημα των μαλακών μορίων ή/και ενίσχυση αντίθεσης. Έχει κερδίσει γι' αυτόν το λόγο κεντρική θέση στην εκτίμηση της δραστηριότητας της ασθένειας [15]. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί επίσης να εντοπίσει αλληλουχίες φλεγμονώδους ιστού που περιέχουν εναποθέσεις λίπους στον μυελό των οστών καθώς και χρόνιες δομικές αλλαγές όπως διαβρώσεις και συνενώσεις σπονδυλικών σωμάτων [15]. Χαρακτηριστικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία, σε πρώιμα στάδια της ασθένειας, είναι αλλοιώσεις λόγω της δραστηριότητας της ασθένειας όπως οίδημα των σπονδυλικών γωνιών ή/και των πλάγιων σπονδυλικών αρθρώσεων (Εικόνα 16) [13]. Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στις γωνίες των σπονδύλων είναι χαρακτηριστικές της αγκυλοποιητικής.

Βασιζόμενοι στην ύπαρξη σοβαρών ή πολλαπλών (≥3) βλαβών σε νεαρούς ασθενείς, οι αλλοιώσεις της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας μπορούν να διαχωρι-

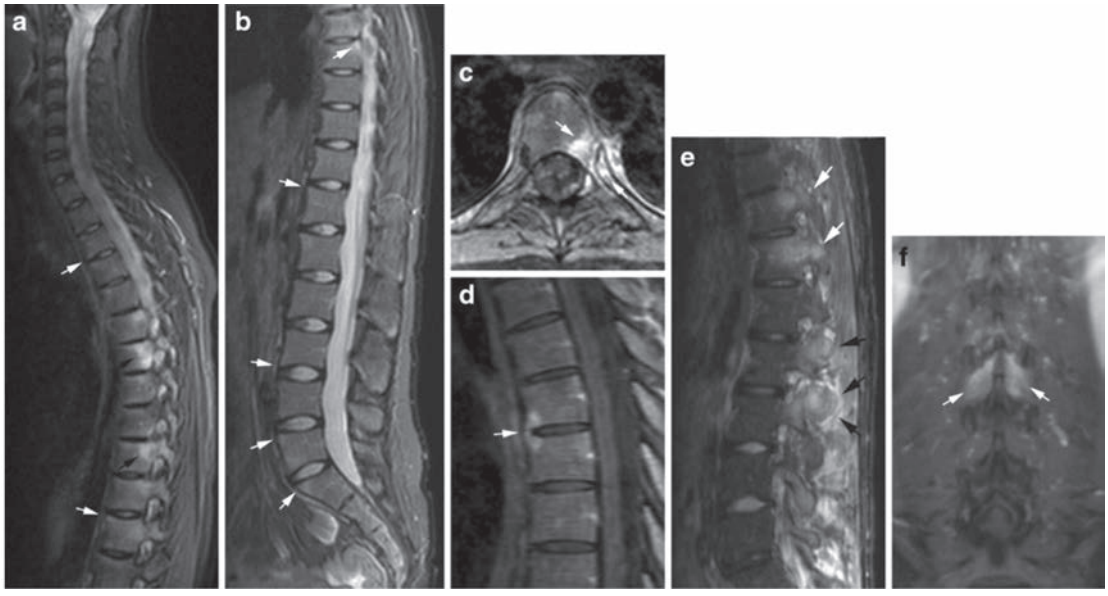


Εικ. 14. Σπονδυλικό κάταγμα στην ΑΣ. (a) Προσθοπίσθια και (b) προφίλ ακτινογραφία της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε έναν 64 ετών άνδρα με προχωρημένου σταδίου αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και επιδεινούμενη ραχιαλγία για πάνω από 4 εβδομάδες. Η προφίλ δείχνει μία ήπια δυσαναλογία στα πρόσθια τμήματα των σπονδυλικών σωμάτων του Θ9 και Θ10, και το μεσοσπονδύλιο διάστημα είναι ακανόνιστα στενεμένο στην προσθοπίσθια προβολή. Όλα αυτά υποδηλώνουν κάταγμα (βέλη). Η CT, (c) οβελιαία και (d) στεφανιαία ανασύνθεση, απεικονίζει κάταγμα διά του μεσοσπονδύλιου χώρου και των οπισθίων δομών (βέλη). Υπάρχει πρόσθια διεύρυνση του μεσοσπονδύλιου διαστήματος λόγω της ύπτιας θέσης που λαμβάνει ο ασθενής για τη CT σε σχέση με την όρθια θέση κατά τη διάρκεια της ακτινογραφίας.

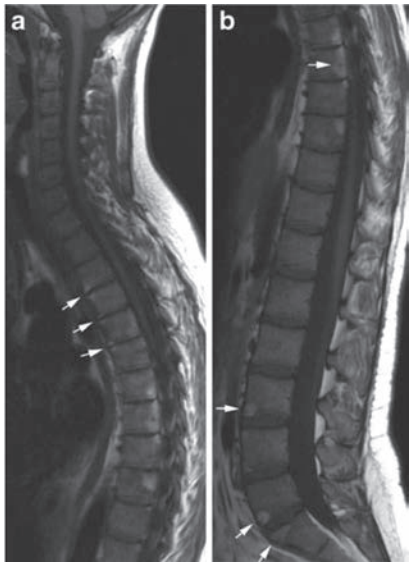


Εικ. 15. Ανίχνευση με CT των αλλοιώσεων των πλευρικών αρθρώσεων των σπονδύλων στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Εγκάρσιες λήψεις με CT φανερώνουν διαβρώσεις (a) και αγκύλωση των αρθρώσεων (b) (βέλη).

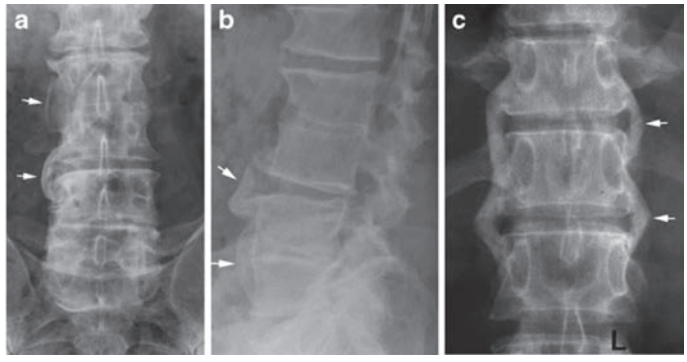
στούν από εκφυλιστικές αλλοιώσεις με μεγάλη αξιοπιστία [18]. Κατά την πορεία της νόσου, σημεία δραστηριότητας μπορεί να υπάρχουν στα συνδεσμόφυτα, στις αποφυσιακές αρθρώσεις, και στους μεσακάνθιους συνδέσμους (Εικόνα 16). Ο εντοπισμός αποφυσιακών βλαβών ωστόσο απαιτεί έντονη ιστοπαθολογική έκφραση της ασθένειας [19]. Η φλεγμονή των σπονδυλικών γωνιών είναι το πιο σημαντικό εύρημα και έχει παρατηρηθεί σε σχέση με την ανάπτυξη των συνδεσμόφυτων στις ακτινογραφίες [12], εγκαθιστώντας έτσι μία σχέση ανάμεσα στα σημεία της δραστηριότητας της ασθένειας και στις χρόνιες δομικές αλλοιώσεις. Χρόνιες αλλοιώσεις της αγκυλοποιητικής ανιχνεύσιμες με μαγνητική τομογραφία είναι αλλοιώσεις κυρίως που αποτελούνται από εναποθέσεις λίπους στις γωνίες των σπονδύλων (Εικόνα 17), διαβρώσεις (Εικόνα 11) και συνενώσεις σπονδύλων σε προχωρημένα στάδια (Εικόνα 12). Οι λιπώδεις εναποθέσεις φαίνεται να αποτελούν σημαντικό σημείο χρονιότητας ειδικά συσχετιζόμενες με ακτινογραφικές αλλοιώσεις, κυρίως τους τετραγωνισμένους σπονδύλους [15]. Οι διαβρώσεις εντοπίζονται ευκολότερα με τη μαγνητική τομογραφία από ότι με την ακτινογραφία



Εικ. 16. Αλλαγές στη δραστηριότητα της ΑΣ διαπιστωμένες με MRI. Οβελιαία STIR ακολουθία (a) αυχενικό-θωρακικής και (b) οσφυϊκής μοίρας των ασθενών που παρουσιάζονται στην Εικόνα 10, 3 έτη πριν από την ακτινογραφία. Υπάρχουν πολλαπλές περιοχές υψηλής έντασης σήματος που αντιστοιχούν στις σπονδυλικές γωνίες (λευκά βέλη). Επιπροσθέτως, υπάρχει οστικό οίδημα στις πλευρο-σπονδυλικές αρθρώσεις (a, μαύρα βέλη) που γίνεται ορατό στην πλάγια οβελιαία τομή της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. (c) Εγκάρσια post contrast T1FS σε μία φλεγμένουσα πλευρο-σπονδυλική άρθρωση επιβεβαίωσε την παρουσία της αρθρικής φλεγμονής τόσο με την ενίσχυση στα οστά του σπονδύλου και της πλευράς (βέλη) όσο και με τη διάβρωση της άρθρωσης. (d) Μέση οβελιαία post contrast T1FS που δείχνει ενίσχυση σήματος σε ένα συνδεσμόφυτο. (e) Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στην αποφυσιακή άρθρωση ενός άνδρα 27 ετών. Οβελιαία STIR εικόνα της οσφυϊκής περιοχής που δείχνει υποχόνδριο οστικό οίδημα στην κατώτερη θωρακική περιοχή (λευκά βέλη), καθώς και οίδημα τόσο οστικό όσο και μαλακών μορίων που αντιστοιχεί στις οσφυϊκές αποφυσιακές αρθρώσεις (μαύρα βέλη). Σημειώστε ότι το οστικό οίδημα στο πέταλο του Θ12 εκτείνεται ως την περιοχή της πλευρο-σπονδυλικής άρθρωσης. (f) Στεφανιαία post contrast T1FS της οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης δείχνει επιπλέον ενίσχυση σήματος που αντιστοιχεί στον μεσακάνθιο σύνδεσμο μεταξύ Ο2 και Ο3 (βέλη).



Εικ. 17. Χρόνιες αλλοιώσεις στην ΑΣ στην MRI. Οβελιαία Τ1 της (a) αυχενο-θωρακικής και (b) της οσφυϊκής μοίρας σε ασθενείς της Εικόνας 10. Υπάρχουν πολλαπλές λιπώδεις εναποθέσεις στις σπονδυλικές γωνίες και επίσης οπίσθια στα σώματα των θωρακικών σπονδύλων (b, βέλη). Αυτό παρατηρήθηκε ότι είχε αναπτυχθεί 3 χρόνια νωρίτερα με MRI (Εικόνα 16 a-d) και αντιστοιχεί σε περιοχές προηγούμενης φλεγμονής.



Εικ. 18. Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsA), παρασπονδυλικές οστεοποιήσεις. (a) Προσθοπίσθια και (b) προφίλ ακτινογραφία της ΟΜΣΣ σε άνδρα 48 ετών με PsA στις οποίες φαίνεται ογκώδες νεοσχηματισθέν οστό παρασπονδυλικά (βέλη). Επιπλέον παρατηρείται σύμπτυξη του δεύτερου και του τρίτου σπονδυλικού σώματος. Δεν συνυπήρχε ταυτοχρόνως ιερολαγονίτιδα. (c) Προσθοπίσθια ακτινογραφία της οσφυιοθωρακικής περιοχής σε γυναίκα ασθενή με εγκάρσια PsA, η οποία παρουσιάζει συρρέουσες παρασπονδυλικές οστεοποιήσεις (βέλη).

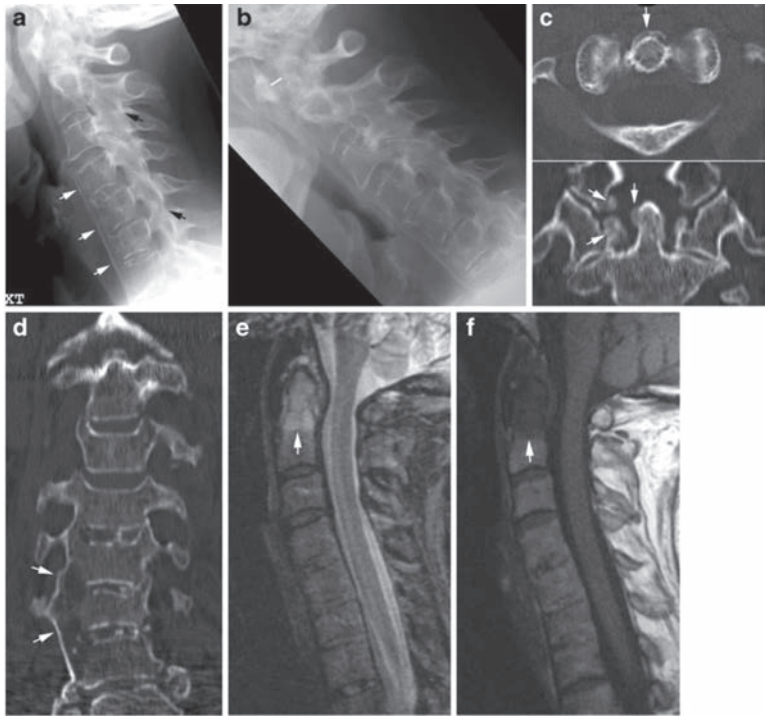
(Εικόνα 11) [15] και μπορεί να παρουσιάσουν σημεία ενεργούς φλεγμονής ή/και περιβάλλουσες λιπώδεις εναποθέσεις συμβατές με συνεχόμενες περιοχές οστικής φλεγμονής. Τα συνδεσμόφυτα, ωστόσο, μπορεί να μην είναι πάντα ευδιάκριτα στη μαγνητική τομογραφία γιατί είναι δύσκολο να διαχωριστούν από τον ινώδη ιστό εκτός και αν υπάρχει συνοδός φλεγμονή του ιστού ή εναπόθεση λίπους (Εικόνες 11, 16) [15,20]. Η πιθανότητα να απεικονισθεί η δραστηριότητα της ασθένειας με τη μαγνητική τομογραφία έχει αυξήσει τη χρήση της στην παρακολούθηση ατόμων με αγκυλοποιητική, ειδικά κατά τη θεραπεία με anti-TNF (anti-tumour necrosis factor) [21,22]. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι αλλοιώσεις στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης είναι συχνές (Εικόνα 16) [15,23]. Γι' αυτό είναι σημαντικό, να εξετάζεται ολόκληρη η σπονδυλική στήλη με οβελιαίες STIR ακολουθίες ή T2 fat-saturated (FS) και T1-weighted ακολουθίες. Συμπληρωματικές εγκάρσιες τομές μπορεί να είναι απαραίτητες για την απεικόνιση των αποφυσιακών, των πλάγιων σπονδυλικών και των πλάγιων εγκαρσίων αρθρώσεων (Εικόνα 16) [24,25]. Post-contrast T1FS ακολουθίες μπορεί μερικές φορές να είναι αποτελεσματικότερες αφού προσφέρουν καλύτερη ανατομική απεικόνιση [26]. Επιπλέον δυναμική ενισχυμένη αντίθεσης μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι ανώτερη από τη στατική Μαγνητική στην παρακολούθηση της δραστηριότητας της ασθένειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με anti-TNF [27]. Η ολοσωματική μαγνητική τομογραφία δίνει τη δυνατότητα να εντοπισθούν αλλοιώσεις και σε άλλες περιοχές του σώματος χωρίς να χάνονται ωστόσο σημαντικές πληροφορίες για τη σπονδυλική στήλη και τις ιερολαγόνιες αρθρώσεις [28,29].

Άλλοι τύποι Οροαρνητικών Σπονδυλίτιδων

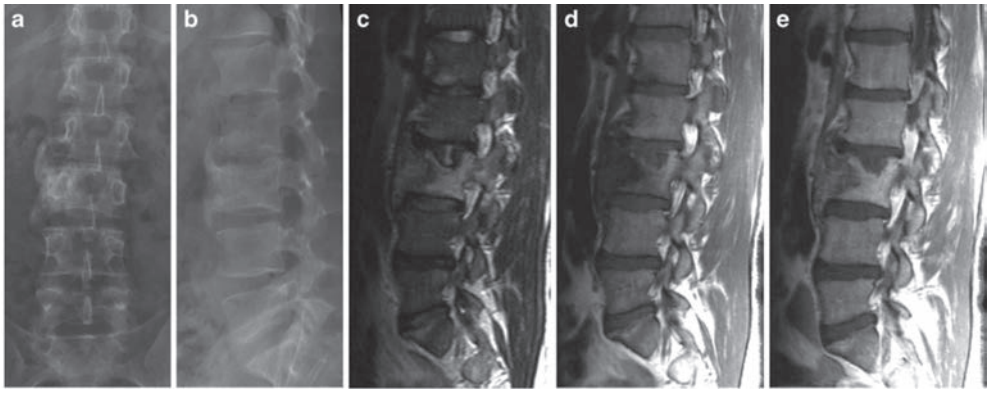
Οι ακτινογραφικές αλλοιώσεις στην αντιδραστική και στην ψωριασική αρθρίτιδα χαρακτηρίζονται συχνά από ογκώδη χωρίς όρια συνδεσμόφυτα (παρασυνδεσμόφυτα) ή συνενωτικές οστεοποιήσεις των παρασπονδυλικών συνδέσμων σε συνδυασμό με ασύμμετρη ιερολαγονίτιδα (Εικόνα 18) [30].

Η αντιδραστική αρθρίτιδα είναι αυτοπεριοριζόμενη στους περισσότερους ασθενείς. Ωστόσο σε ασθενείς με χρόνια νόσο και HLA B27 οι αλλοιώσεις στο εγκάρσιο επίπεδο μπορεί να εξελιχθούν και να προσομοιάζουν εκείνες της ΑΣ και μπορεί να εκληφθούν ως αγκυλοποιητική επιπλεχθείσα με μόλυνση [10].

Αξονική (σπονδυλική) ψωριασική αρθρίτιδα (PsA) συμβαίνει στο 50% περίπου των ασθενών με περιφερική ψωριασική αρθρίτιδα [31]. Διαφέρει ακτινογραφικά από την ΑΣ από τις ογκώδεις παρασπονδυλικές οστεοποιήσεις και την ύπαρξη σπονδυλικών αλλοιώσεων χωρίς συνυπάρχουσα ιερολαγονίτιδα στο 10% των ασθενών [32]. Η PsA μπορεί να μην είναι κλινικά εμφανής [33], και η συμμετοχή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης να είναι συχνή (αλλοιώσεις στην ατλαντο-αξονική ή στις αποφυσιακές αρθρώσεις). Οι αλλοιώσεις στον αυχένα μπορεί να περιλαμβάνουν ατλαντο-αξονική αστάθεια όπως αυτή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (Εικόνα 19), ωστόσο ο παθογενετικός μηχανισμός και γι' αυτό και τα απεικονιστικά ευρήματα



Εικ. 19. Αυχενική PsA. (a) Προφίλ ακτινογραφία σε ουδέτερη θέση και (b) σε κάμψη σε γυναίκα 61 ετών, οι οποίες δείχνουν ατλαντοαξονική αστάθεια με την απόσταση ανάμεσα στον οδόντα και το πρόσθιο τόξο να είναι στα 4 mm (λευκή γραμμή). Επιπλέον, φαίνεται η αγκύλωση των αποφυσιακών αρθρώσεων (μαύρα βέλη) και ο νέος σχηματισμός οστού πρόσθια των Α4-7 σπονδύλων (λευκά βέλη). Αξονική τομογραφία, (c) εγκάρσια τομή και στεφανιαία ανασύνθεση της περιοχής του οδόντα δείχνει σχηματισμό νέου οστού στην ατλαντοαξονική περιοχή (βέλη). (d) στεφανιαία ανασύνθεση της κατώτερης αυχενικής μοίρας δείχνει το σχηματισμό ογκώδους νέου οστού στη δεξιά πλευρά των σπονδυλικών σωμάτων (βέλη). MRI, (e) οβελιαίες STIR και (f) T1 εικόνες δείχνουν ομοιογενή οστική φλεγμονή που αντιστοιχεί στον οδόντα (βέλη) και ακανόνιστο οίδημα που τον περιβάλει συμβατό με συνδυασμό οστεΐτιδας και ενθεσίτιδας. Σημειώστε ότι το νεοσχηματισθέν οστό που φαίνεται στην ακτινογραφία είναι δύσκολο να ανιχνευθεί με μαγνητική τομογραφία.



Εικ. 20. Οσφυϊκή PsA. (a) Προσθοπίσθια και (b) προφίλ ακτινογραφία σε άνδρα 50 ετών που δείχνει ογκώδεις παρασπονδυλικές οστεοποιήσεις πρόσθια και στη δεξιά πλευρά του Ο3 και των παρακείμενων μεσοσπονδύλιων διαστημάτων. Μαγνητική τομογραφία, (c) Οβελιαία STIR, (d) T1 και (e) post-contrast T1 εικόνες, απεικονίζουν έκδηλη οστική φλεγμονή (οστεΐτιδα), με τη μορφή οιδήματος και ενίσχυσης σήματος στο σπονδυλικό σώμα, ήπια ενίσχυση στο νεοσχηματισθέν οστό παρασπονδυλικά και διάβρωση της άνω επιφάνειας του σώματος εικόνα συμβατή με ένα συνδυασμό από οστεΐτιδα, ενθεσίτιδα και διαβρώσεις.

διαφέρουν. Στην ψωριασική αρθρίτιδα οι απλές ακτινογραφίες και η αξονική τομογραφία συνήθως απεικονίζουν το σχηματισμό νέου οστού στην περιοχή του οδόντα, ο οποίος προκαλείται από οστική φλεγμονή (οστεΐτιδα) ή/και φλεγμονή των συνδέσμων/τενόντιων προσφύσεων (ενθεσίτιδα) ανιχνεύσιμα από τη μαγνητική τομογραφία (Εικόνα 19). Η οστεΐτιδα είναι συχνό εύρημα της σπονδυλικής ψωριασικής αρθρίτιδας και μπορεί να συνυπάρχει μαζί με παρασπονδυλικές οστεοποιήσεις/παρασυνδεσμόφυτα καθώς και με διαβρώσεις των σπονδυλικών σωμάτων (Εικόνα 20).

Τα ως άνω αναφερόμενα και απεικονιζόμενα ευρήματα της ψωριασικής αρθρίτιδας στη μαγνητική τομογραφία βασίζονται σε ατομικές και προσωπικές παρατηρήσεις και φαίνεται να αντανακλούν στα ακτινολογικά ευρήματα που έχουμε στα οποία περιλαμβάνονται η ενθεσίτιδα, η οστεΐτιδα και οι διαβρωτικές αλλοιώσεις. Δυστυχώς υπάρχει έλλειψη στη συστηματική περιγραφή των αλλοιώσεων που εμφανίζονται στη σπονδυλική στα πλαίσια ψωριασικής αρθρίτιδας και απεικονίζονται με μαγνητική τομογραφία. Μερικοί εκ των ασθενών που θεωρείται ότι πάσχουν από το σύνδρομο SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) μπορεί να πάσχουν από ψωριασική αρθρίτιδα. Το SAPHO σαν ορισμός είναι γενικός και συχνά χρησιμοποιείται για να περιγράψει φλεγμονώδεις διαταραχές που εμφανίζονται πρωτίστως με υπεροστώσεις και σκληρύνσεις και συχνά σχετίζονται με δερματικές διαταραχές. Το πιο συχνά προσβαλλόμενο σημείο στο SAPHO είναι το πρόσθιο τμήμα του θώρακα και μετά η σπονδυλική [34]. Οι ψωριασικές αλλοιώσεις της Εικόνας 20 χαρακτηρίζονται από υπεροστώσεις και σκληρύνσεις όπως και στο SAPHO. Ωστόσο, στο συγκεκριμένο ασθενή ο πρόσθιος θώρακας ήταν ελεύθερος. Σε ασθενείς με εντεροπαθητική αρθρίτιδα, σχετιζόμενη με τη νόσο του Crohn ή με την ελκώδη κολίτιδα, η σπονδυλική στήλη είναι συχνά οστεοπορωτική και στην απλή ακτινογραφία υπάρχουν ποικίλα ευρήματα τα οποία παραπέμπουν σε οροαρνητική σπονδυλίτιδα, και κυρίως αλλοιώσεις ομοιάζουσες με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Ωστόσο, μπορεί στη μαγνητική τομογραφία να υπάρχει εντονότερη φλεγμονή στα οπίσθια στοιχεία της σπονδυλικής απ' ότι στις υπόλοιπες μορφές οροαρνητικής σπονδυλίτιδας (Εικόνα 21).

Εικ. 21. Εντεροπαθητική SpA. Οβελιαία STIR εικόνα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε άνδρα 27 ετών με ελκώδη κολίτιδα, η οποία απεικονίζει οίδημα που αντιστοιχεί στους μεσακάνθιους συνδέσμους (βέλη) και στις ακανθώδεις αποφύσεις ως σημεία φλεγμονής. Υπάρχουν μόνο ελάχιστες αλλοιώσεις από τη δραστηριότητα της νόσου στα σπονδυλικά σώματα οι οποίες βρίσκονται στις πρόσθιες σπονδυλικές γωνίες.

Συμπέρασμα

Η απλή ακτινογραφία είναι ακόμα χρήσιμη στη διάγνωση των φλεγμονωδών διαταραχών της σπονδυλικής στήλης. Είναι απαραίτητη για να απεικονιστεί η αστάθεια και είναι ανώτερη από τη μαγνητική τομογραφία στον εντοπισμό συνδεσμόφυτων. Ωστόσο, η μαγνητική και η αξονική τομογραφία μπορούν να εντοπίσουν σημεία συμμετοχής της σπονδυλικής στήλης πριν γίνουν ορατά με την απλή ακτινογραφία. Η μαγνητική τομογραφία μας παρέχει επιπλέον πληροφορίες για πιθανή συμμετοχή του νωτιαίου μυελού και των νευρικών ριζών καθώς και σημεία της δραστηριότητας της νόσου και χρόνιες αλλοιώσεις όπως είναι η ινώδης πάχυνση του θυλάκου στη PA (ιστός pannus) και οι λιπώδεις εναποθέσεις, η διάβρωση και η συνένωση των σπονδύλων στις οροαρνητικές σπονδυλίτιδες. Γι' αυτό η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται ευρέως και στην παρακολούθηση της πορείας των φλεγμονωδών διαταραχών της σπονδυλικής, ειδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τον anti-TNF. Η αξονική τομογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στον εντοπισμό καταγμάτων και μικρών οστικών βλαβών καθώς και στην αξιολόγηση της ψευδάρθρωσης.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis,
ATTIKON University Hospital, First Department of Orthopaedics,
1 Rimini Str, PC 12462, Haidari, Athens, Greece
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης,
Α' Ορθοπαιδική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ,
Ρίμινι 1, ΤΚ 12462, Χαϊδάρι, Αθήνα
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Paus AC, Steen H, Roislien J, Mowinckel P, Teigland J (2008) High mortality rate in rheumatoid arthritis with subluxation of the cervical spine: a cohort study of operated and nonoperated patients. Spine 33(21):2278-2283.
2. Kim DH, Hilibrand AS (2005) Rheumatoid arthritis in the cervical spine. J Am Acad Orthop Surg 13(7):463-474.
3. Younes M, Belghali S, Kriaa S, Zrour S, Bejia I, Touzi M, et al (2009) Compared imaging of the rheumatoid cervical spine: prevalence study and associated factors. Joint Bone Spine 76(4):361-368.
4. Riew KD, Hilibrand AS, Palumbo MA, Sethi N, Bohlman HH (2001) Diagnosing basilar invagination in the rheumatoid patient. The reliability of radiographic criteria. J Bone Joint Surg Am 83(2):194-200.
5. Ishii K, Matsumoto M, Takahashi Y, Okada E, Watanabe K, Tsuji T, et al (2010) Risk factors for development of subaxial subluxations following atlantoaxial arthrodesis for atlantoaxial subluxations in rheumatoid arthritis. Spine 35(16):1551-1555.
6. Iizuka H, Sorimachi Y, Ara T, Nishinome M, Nakajima T, Iizuka Y, et al (2008) Relationship between the morphology of the atlanto-occipital joint and the radiographic results in patients with atlanto-axial subluxation due to rheumatoid arthritis. Eur Spine J 17(6):826-830.
7. Narvaez JA, Narvaez J, Serrallonga M, De Lama E, de AM, Mast R, et al (2008) Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis: correlation between neurological manifestations and magnetic resonance imaging findings. Rheumatology (Oxford) 47(12):1814-1819.
8. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al (1991) The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 34:1218-1227.
9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al (2009) The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (Part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 68(6):777-783.
10. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J (2006) Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 20(3):401-417.
11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 27:361-268.
12. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG (2009) Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. Arthritis Rheum 60(1):93-102.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al (2009) The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 68(Suppl 2:ii):1-44.
14. Park WM, Spencer DG, McCall IW, Ward J, Buchanan WW, Stephens WH (1981) The detection of spinal pseudarthrosis in ankylosing spondylitis. Br J Radiol 54(642):467-472.
15. Madsen KB, Jurik AG (2009) MRI grading method for active and chronic spinal changes in spondyloarthritis. Clin Radiol 65:6-14.
16. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S (2006) Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 26(3):234-239.
17. Thomsen AH, Uhreholt L, Jurik AG, Vesterby A (2010) Traumatic death in ankylosing spondylitis - a case report. J Forensic Sci 55(4):1126-1129.
18. Bennett AN, Rehman A, Hensor EM, Marzo-Ortega

H, Emery P, McGonagle D (2009) Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis. Arthritis Rheum 60(5):1331-1341.
19. Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovic Z, Ebhardt H, Dreimann M, Hempfing A, et al (2006) Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther 8(5):R143.
20. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al (2004) Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. Ann Rheum Dis 63(9):1046-1055.
21. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, et al (2007) Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. Rheumatology (Oxford) 46(9):1450-1453.
22. Lambert RG, Salonen D, Rahman P, et al (2007) Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 56(12):4005-4014.
23. Baraliakos X, Landewe R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al (2005) Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis 64(5):730-734.
24. Khanna M, Keightley A (2005) MRI of the axial skeleton manifestations of ankylosing spondylitis. Clin Radiol 60(1):135-136.
25. Levine DS, Forbat SM, Saifuddin A (2004) MRI of the axial skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. Clin Radiol 59(5):400-413.
26. Baraliakos X, Hermann KG, Landewe R, Listing J, Golder W, Brandt J, et al (2005) Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. Ann Rheum Dis 64(8):1141-1144.
27. Gaspersic N, Sersa I, Jevtic V, Tomsic M, Praprotnik S (2008) Monitoring ankylosing spondylitis therapy by dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Skeletal Radiol 37(2):123-131.
28. Weber U, Maksymowych WP, Jurik AG, Pfirrmann CW, Rufibach K, Kissling RO et al (2009) Validation of whole-body against conventional magnetic resonance imaging for scoring acute inflammatory lesions in the sacroiliac joints of patients with spondylarthritis. Arthritis Rheum 61(7):893-899.
29. Weber U, Hodler J, Jurik AG, Pfirrmann CW, Rufibach K, Kissling RO, et al (2010) Assessment of active spinal inflammatory changes in patients with axial spondyloarthritis: validation of whole body MRI against conventional MRI. Ann Rheum Dis 69(4):648-653.
30. Helliwell PS, Hickling P, Wright V (1998) Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? Ann Rheum Dis 57(3):135-140.
31. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD (2009) Axial psoriatic arthritis: update on a longterm prospective study. J Rheumatol 36(12):2744-2750.
32. Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, D'Angelo S, Spadaro A, Parsons WJ, et al (2009) Psoriatic arthritis spondylitis radiology index: a modified index for radiologic assessment of axial involvement in psoriatic arthritis. J Rheumatol 36(5):1006-1011.
33. Hanly JG, Russell ML, Gladman DD (1988) Psoriatic spondyloarthropathy: a long term prospective study. Ann Rheum Dis 47(5):386–393.
34. Takigawa T, Tanaka M, Nakanishi K, Misawa H, Sugimoto Y, Takahata T, et al (2008) SAPHO syndrome associated spondylitis. Eur Spine J 17(10):1391-1397.

οστούν (2014) 25 (4): 179-190 Ανασκόπηση

Οστεοπόρωση σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας

Χ. ΚΥΡΙΑΚΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ, Χ. ΤΣΑΚΙΡΟΠΟΥΛΟΣ, Α. ΚΩΣΤΑΚΟΣ
ΣΤ' Ορθοπαιδική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο ΚΑΤ, Αθήνα

Περίληψη

Η παρατεταμένη διαμονή των αστροναυτών στο διάστημα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρολιθίασης και μείωσης της οστικής μάζας. Βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αποβολή του ασβεστίου στα ούρα, κατά τη διάρκεια διαστημικών πτήσεων είναι τα χαμηλά επίπεδα φωτός, τα αυξημένα επίπεδα CO_2 στο περιβάλλον και η ελάχιστη σκελετική φόρτιση. Η αποβολή του ασβεστίου αυξάνει κατά 60-70%, κατά τις πρώτες ημέρες σε περιβάλλον έλλειψης βαρύτητας. Η μεγαλύτερη απώλεια ασβεστίου παρατηρείται στο ισχίο, 1,5% του συνολικού ασβεστίου του σώματος ανά μήνα. Η απώλεια της οστικής μάζας είναι ταχεία, σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας (12% κατά τους πρώτους 4,5 μήνες στο διάστημα), αλλά αργός ο ρυθμός ανάκτησης κατά την επάνοδο στην Γη. Οι οστικοί δείκτες N-τελοπεπτίδιο και C-τελοπεπτίδιο είναι αυξημένοι, ενώ η οστεοκαλσίνη και οι δείκτες οστικού σχηματισμού είναι μειωμένοι σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας. Η παρατεταμένη έκθεση, σε συνθήκες χαμηλής βαρύτητας, προάγει επίσης τη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στα οστά, αυξάνει το επίπεδο της νοραδρεναλίνης, αναστέλλει την οστεογένεση, διευκολύνει την οστεόλυση, μέσω β-υποδοχέων, προκαλώντας τελικά την απώλεια οστικής μάζας. Τα κύρια προληπτικά μέτρα για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας είναι η κατάλληλη δίαιτα, η πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, ο συνδυασμός αεροβικής γυμναστικής και ασκήσεις υπό αντίσταση, ειδική φαρμακευτική αγωγή και εφαρμογή τεχνητής βαρύτητας.

Λέξεις κλειδιά: Οστεοπόρωση, Οστική μάζα, Διαστημική πτήση, Οστικοί δείκτες

Osteoporosis in gravity drag

C. KYRIAKOPOULOS, A. CONSTANTINOU, CH. TSAKIROPOULOS, A. KOSTAKOS
Sixth Orthopaedic Department, KAT Hospital, Athens

Summary

The prolonged stay of astronauts in space increases the risk of nephrolithiasis and reduction of bone mass. Key factors affecting the excretion of calcium in urine during spaceflight is the low light levels, high environmental CO_2 levels and minimal skeletal loading. The excretion of calcium increases by 60-70% during the first days in weightlessness environment. The largest loss of calcium occurs in the hip, 1.5% of the total body calcium per month. The bone loss is accelerated in conditions of weightlessness (12% in the first 4.5 months in space), but the recovery rate is slow in the return to Earth. The bone markers N-telopeptide and C-telopeptide is increased while osteocalcin and markers of bone formation is reduced in weightlessness. Prolonged exposure to micro gravity conditions, also promotes the functioning of the sympathetic nervous system in bone, increases the level of noradrenaline inhibits osteogenesis and facilitates osteolysis through beta-receptors, eventually causing bone loss. The main preventive measures for osteoporosis in weightlessness is the right diet, the intake of calcium and vitamin D, the combination of aerobic and resistance exercises under special medication and applying artificial gravity.

Keywords: Osteoporosis, Bone mass, Spaceflight, Bone markers

Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια διαστημικών πτήσεων στην εποχή των Ρωσικών διαστημικών προγραμμάτων Vostok/Voshot ή των Mercury και Gemini δεν παρουσιάστηκαν σημαντικά ιατρικά προβλήματα. Παρόλα αυτά, τη δεκαετία του 1980, όταν παρατάθηκε η διαμονή των Ρώσων αστροναυτών στους διαστημικούς σταθμούς, παρατηρήθηκε πως εκείνοι είχαν έναν αυξη-

μένο κίνδυνο για να εμφανίσουν νεφρολιθίαση και προκύπτουσα μείωση της οστικής μάζας. Ο ακριβής μηχανισμός, σχετικά με το φαινόμενο αυτό, είναι ακόμη άγνωστος, αλλά μια εξήγηση είναι το γεγονός πως η αποφόρτιση του σκελετού, λόγω της έλλειψης βαρύτητας, οδήγησε στην αποβολή ασβεστίου (Ca) από τα οστά προς την κυκλοφορία του αίματος. Το ασβέστιο εισέρχεται στους νεφρούς, φιλτράρεται στα ούρα, προκαλώντας έτσι υπερασβεστιουρία και αυξάνοντας παράλληλα τον κίνδυνο για το σχηματισμό λίθων στους νεφρούς [1]. Οι σχηματιζόμενοι λίθοι αποβάλλονται, μέσω των ουρητήρων, προκαλώντας οξύ άλγος στην περιοχή των πλευρών.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την απώλεια ασβεστίου είναι οι εξής:

- Χαμηλά επίπεδα φωτός
- Αυξημένα επίπεδα CO_2 στο περιβάλλον
- Η ελάχιστη σκελετική φόρτιση

Έχει αναφερθεί πως η αποβολή ασβεστίου από τα ούρα, κατά τις πρώτες μέρες σε περιβάλλον έλλειψης βαρύτητας, αυξάνει κατά 60-70%. Δεδομένα από το πρόγραμμα «Skylab» το 1973-1974, όπου εννέα αστροναύτες έμειναν σε διαστημικό σταθμό για 28-84 μέρες, έδειξαν ότι ο αναμενόμενος ρυθμός απώλειας ασβεστίου από τα οστά, ανά μήνα, ήταν 0,3%του συνολικού ασβεστίου του σώματος [2]. Στοιχεία από το πρόγραμμα «Mir» έδειξαν πως το οστούν με τη μεγαλύτερη απώλεια Ca, σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας, είναι το ισχίο, το οποίο εκτιμάται ότι έχει απώλεια 1,5% του συνολικού ασβεστίου του σώματος, ανά μήνα [3].

Παρόλο την ταχεία απώλεια οστικής μάζας, κάτω από συνθήκες έλλειψης βαρύτητας, ένας πολύ αργός ρυθμός ανάκτησης αυτής έχει αναδειχθεί. Τα δεδομένα από το πρόγραμμα «Mir» έδειξαν ότι υπήρξε μια απώλεια οστικής μάζας περίπου 12%, κατά τους πρώτους 4,5 μήνες στο διαστημικό σταθμό, ενώ μόνο το 6% ανακτήθηκε σε διάστημα ενός έτους στη Γη [4]. Αναδρομική μελέτη των μελών του πληρώματος «Skylab», μετά από 28-84 μέρες, σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας, έδειξε πως δεν αποκαταστάθηκε όλη η απολεσθείσα οστική μάζα [5]. Αυτά τα ευρήματα αναδεικνύουν τη σοβαρότητα της απώλειας οστικής μάζας, σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας, η οποία θα μπορούσε να παρουσιάσει σημαντικά προβλήματα, καθώς και να οδηγήσει σε οστεοπόρωση, σε διαστημικές πτήσεις μακράς διάρκειας. Για τους λόγους αυτούς, η απώλεια οστικής μάζας κατά τη διάρκεια διαστημικών πτήσεων πρέπει να παρακολουθείται και να ελέγχεται αυστηρά.

Μεταβολισμός ασβεστίου κατά τη διάρκεια διαστημικής πτήσης

Κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης, διάφοροι είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό του ασβεστίου, όπως οι εναλλαγές στην καθημερινή δίαιτα και διατροφική πρόσληψη, το χαμηλό φως, το αυξημένο επίπεδο CO_2 περιβάλλοντος, με τον πιο σημαντικό παράγοντα την αποφόρτιση του σκελετού, σε μεγάλης διάρκειας διαστημικές πτήσεις. Η συνιστώμενη ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα Ca^{2+} είναι 1000 mg, και οι διατροφολόγοι προετοιμάζουν την τροφή για το διάστημα έτσι ώστε να πληρείται αυτό το κριτήριο. Στο διαστημικό σκάφος δεν υπάρχει ηλιακό φως, ούτε έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία, οπότε εμφανίζεται ανεπάρκεια βιταμίνης D. Το γεγονός αυτό, μαζί με τη μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου, έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη τροφοδότηση των οστών με μεταλλικά στοιχεία, χαμηλή απορρόφηση ασβεστίου στο έντερο, και μειωμένα επίπεδα Ca^{2+} στον ορό. Όλα αυτές οι καταστάσεις μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της παραθορμόνης (PTH), αλλά στην πραγματικότητα, η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου προστατεύει από την απώλεια της οστικής μάζας, αυξάνει τα επίπεδα Ca^{2+} στον ορό, και μειώνει τα επίπεδα της PTH.

Σε σύγκριση με το χαμηλό επίπεδο CO_2 στη Γη, το οποίο ανευρίσκεται σε ποσοστό 0,03% στην ατμόσφαιρα, το επίπεδο CO_2 στο διαστημικό σκάφος είναι σημαντικά υψηλότερο της τάξεως του 0,7-1%. Αυτό επηρεάζει την οξεοβασική ισορροπία και κατά συνέπεια το μεταβολισμό των οστών. Αυξημένα επίπεδα CO_2 στον εισπνεόμενο αέρα προκαλούν οξέωση, την οποία τα ανθρακικά και φωσφορικά στοιχεία των οστών προσπαθούν να εξουδετερώσουν, δεδομένου ότι οδηγεί στην επαναρρόφηση του οστού [6]. Παρόλο που έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα του CO_2 >1% μπορεί να επηρεάσουν τους οστικούς δείκτες απορρόφησης στα ούρα, η αναπνευστική οξέωση μπορεί να μειώσει το ph των ούρων, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για το σχηματισμό λίθων στους νεφρούς [7]. Η ανακατασκευή των οστών και οι αλλαγές αυτών, κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης, είναι αποκλειστικά βασισμένη σε γενετικούς παράγοντες, όσον αφορά το επίπεδο αναφοράς [8].

Παράγοντες σχηματισμού των οστών

Μηχανισμός φόρτισης

Ο μηχανισμός με τον οποίο το οστούν ανιχνεύει και ανταποκρίνεται στα φορτία δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ακόμα. Ο Frost [1987] επισήμανε ότι το οστό έχει ένα «μηχανισμό», ο οποίος αισθάνεται το φορτίο (πίεση) και διατηρεί την οστική μάζα σε ένα ικανό επίπεδο, ούτως ώστε να κρατηθεί και το φορτίο (πίεση) μέσα σε ένα κατάλληλο εύρος. Αυτό δείχνει ότι το πλεονάζον φορτίο οδηγεί σε ανακατασκευή του οστού και οδηγεί το φορτίο σε επίπεδο τέτοιο που μπορεί να αντέξει το οστούν [10]. Κάποιες μελέτες σε αθλητές και συγκεκριμένα σε αθλητές άρσης βαρών, έδειξαν ότι το υψηλό φορτίο οδηγεί σε υψηλή οστική μάζα [11-13].

Όσον αφορά τη σχέση βαρύτητας και αυξημένης οστικής πυκνότητας, στοιχεία έχουν δείξει ότι άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα, και ότι ασθενείς με κακώσεις Σπονδυλικής Στήλης που ήταν σε αναπηρικό καροτσάκι, είχαν σημαντική απώλεια οστικής μάζας στα κάτω άκρα και όχι στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης [14,15]. Η επαφή με το έδαφος είναι σημαντικός παράγοντας, όσον αφορά το ισχίο και τα κάτω άκρα, για τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας [16]. Ρόλο επίσης παίζει και η μυϊκή σύσπαση στο φορτίο, που μπορεί να δεχθεί το οστούν, σε συνθήκες βαρύτητας 1G [16]. Καταστάσεις δε με συνθήκες βαρύτητας 0G επηρεάζουν τη σκελετική φόρτιση, μέσω της απώλειας των δυνάμεων αντίδρασης από το έδαφος, καθώς επίσης και μέσω της σημειούμενης μείωσης των δυνάμεων, που χρειάζονται για να κινηθούν τα άκρα, τα οποία δεν δέχονται φορτία.

Ορμόνες

Οι ορμόνες φύλου, τα οιστρογόνα και τα ανδρογόνα σχετίζονται με την οστική πυκνότητα. Παρόλα αυτά, δεν φαίνονται να υπάρχουν μεγάλες αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών αυτών, κατά τη διάρκεια διαστημικής πτήσης. Η αυξητική ορμόνη επίσης μπορεί να αυξάνει την οστική μάζα, αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τη διαστημική πτήση.

Ο IGF-1 (ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας τύπου: 1) επίσης μπορεί να αυξήσει την οστική μάζα. Σε πειράματα με ζώα, κατά τη διάρκεια του πειράματος «Space Shuttle», η χορήγηση IGF-1 σε ποντίκια, μέσα σε διάστημα 10 ημερών από την πτήση, αύξησε το σχηματισμό οστού στο βραχιόνιο οστούν.

Η PTH (παραθορμόνη) έχει πολύπλοκη δράση στο οστούν. Ο απώτερος στόχος της είναι να αυξήσει τα επίπεδα Ca^{2+} στον ορό, ούτως ώστε με μειωμένη πρόληψη Ca ή με ανεπάρκεια της βιταμίνης D, να δρα επί της επαναρρόφησης του οστού και να μειώνει την οστική μάζα. Οι θέσεις δράσης της PTH είναι το οστούν, οι νεφροί και το έντερο.

Ο μηχανισμός δράσης της PTH στο οστούν είναι έμμεσος, αφού οι οστεοκλάστες δεν έχουν υποδοχέα της παραθορμόνης. Η PTH συνδέεται με τους οστεοβλάστες για να διεγείρει την έκφραση του συνδέτη RANK-L (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) και να καταστείλει την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης (OPG). Η OPG συνδέεται με τον παράγοντα RANK-L και τον αναστέλλει από το να αλληλεπιδράσει με το πεπτίδιο RANK. Η σύνδεση του RANK-L με το RANK διευκολύνεται από το χαμηλό ποσοστό OPG και διεγείρει τις πρόδρομες μορφές των οστεοκλαστών να συγχωνευθούν. Έτσι σχηματίζονται νέοι οστεοκλάστες, οι οποίοι τελικά επαυξάνουν την επαναρρόφηση του οστού.

Η PTH δρα και στους νεφρούς και αυξάνει την ενεργή επαναρρόφηση του Ca^{2+} και Mg^{2+} από τα άπω νεφρικά σωληνάρια και το διευρυμένο ανιόν σκέλος διατηρώντας ή αυξάνοντας τα επίπεδα Ca^{2+} στον ορό.

Επίσης, αυξάνει έμμεσα την απορρόφηση Ca2+ από το έντερο με την αύξηση της παραγωγής της ενεργοποιημένης βιταμίνης D (η οποία ενεργοποιείται στους νεφρούς). Η ενεργοποιημένη βιταμίνη D αυξάνει την απορρόφηση Ca^{2+} από το έντερο.

Η καλσιτονίνη εκκρίνεται από το θυρεοειδή αδένα, λόγω αυξημένου επιπέδου Ca^{2+} στον ορό και η δράση της είναι η μείωση των επιπέδων Ca^{2+}+ (αντίθετα με τη δράση της παραθορμόνης). Η καλσιτονίνη μειώνει τα επίπεδα Ca^{2+} με:

- Αναστολή της απορρόφησης του Ca^{2+} από το έντερο
- Αναστολή της δράσης των οστεοκλαστών στα οστά
- Αναστολή της επαναρρόφησης Ca^{2+} από τα νεφρικά σωληνάρια (το Ca^{2+} απεκκρίνεται στα ούρα).

Έτσι, η καλσιτονίνη προστατεύει μεν τα οστά από την απώλεια Ca^{2+}, αλλά δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στο να εμποδίζει την οστική απώλεια, σε περιόδους ακινησίας είτε σε ζώα, είτε σε ανθρώπους [17,18].

Διατροφικοί παράγοντες

Το ασβέστιο, η βιταμίνη D και η βιταμίνη K είναι ουσιαστικοί παράγοντες για το σχηματισμό των οστών,

οπότε η δια του στόματος πρόσληψής τους συνιστάται κατά τη διάρκεια διαστημικών πτήσεων.

Ηλεκτρικά πεδία και κραδασμοί

Μελέτες έχουν δείξει ότι έκθεση καλλιέργειας μυελού των οστών σε χαμηλές συχνότητες, σε χαμηλής έντασης ηλεκτρικά πεδία αναστέλλουν την πρόσληψη των οστεοκλαστών [19]. Μικρού μεγέθους (0,25 G) και υψηλής συχνότητας (30-90 Hz) δόνηση έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην αναστολή της απώλειας οστού και την αύξηση σχηματισμού οστού σε ανθρώπους [20,21]. Αυτή η δόνηση αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο αντίμετρο ενάντια στην απώλεια οστού σε διαστημικές πτήσεις και οι μελέτες που πραγματοποιούνται στις μέρες μας επικεντρώνονται στην ανεύρεση του καλύτερου μεγέθους και συχνότητας.

Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση των οστών

Ακινητοποίηση

Η αποφόρτιση του σκελετού στη γη συνδέεται με την παρατεταμένη κατάκλιση, ακινητοποίηση, ή παράλυση. Μελέτες σε ασθενείς με κακώσεις σπονδυλικής στήλης έδειξαν ότι περίπου το 30-50% της οστικής μάζας των κάτω άκρων μπορεί να χαθεί πριν φτάσει ένα συγκεκριμένο χρονικό plateau, το οποίο χρονικά εμφανίζεται κατά μέσο όρο περίπου 16 μήνες από την έναρξη [15].

Ορμόνες

Χρόνια αύξηση στα επίπεδα PTH ενισχύει την επαναρρόφηση, η οποία προκαλεί οστεοπόρωση. Αυτή η αύξηση της PTH μπορεί να είναι συνέπεια των χαμηλών επιπέδων στον ορό Ca^{2+} και βιταμίνης D. Ωστόσο, η διακεκομμένη χορήγηση PTH με ικανά επίπεδα στον ορό Ca^{2+} και βιταμίνης D μπορεί να έχει αναβολική δράση. Οι ορμόνες του θυρεοειδούς και τα γλυκοκορτικοειδή μπορεί επίσης να είναι μια αιτία οστεοπόρωσης, αλλά είναι αδύνατο να συμβεί στο διάστημα.

Διατροφικοί παράγοντες

Αυξημένη πρόσληψη Na^{+} οδηγεί σε αποβολή Na^{+} και Ca^{2+} στα ούρα. Διατροφή αυξημένης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες παρέχει επίσης φορτίο οξέος, το οποίο προκαλεί οστική απώλεια. Έτσι, προτιμητέο είναι οι τροφές στο διάστημα να περιέχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και πρωτεΐνες.

Οστική απώλεια και οστεοπόρωση σε διαστημικές πτήσεις

Οι αποστολές του προγράμματος Skylab ήταν η πρώτη ευκαιρία μελέτης του μεταβολισμού του Ca στο διάστημα [2]. Τα πληρώματα των αποστολών του «Skylab» έμειναν στο διάστημα από 29-84 ημέρες. Στη συνέχεια, διάφορα προγράμματα «Space Shuttle» διενεργήθηκαν για να μελετηθούν οι επιπτώσεις που έχουν οι διαστημικές πτήσεις στο μεταβολισμό του ασβεστίου στον άνθρωπο.

Η αποβολή ασβεστίου στα ούρα ενισχύεται αμέσως μετά την έκθεση σε περιβάλλον χωρίς βαρύτητα και αναλόγως τον άνθρωπο, είτε παραμένει αυξημένη για αρκετούς μήνες, είτε επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα. Ο μηχανισμός που ευθύνεται για τις διαφορές μεταξύ των ατόμων δεν έχει εξακριβωθεί ακόμη. Δεδομένα από δύο Ρώσους κοσμοναύτες έδειξαν πως δεν αυξήθηκε η αποβολή ασβεστίου στα ούρα, μετά από 218 ημέρες στο διάστημα [22]. Ο λόγος για αυτή την μείωση της αύξησης του Ca^{2+} μπορεί να είναι η αποτελεσματικότητα του προγράμματος αντιμέτρων.

Δείκτες οστικής απώλειας κατά τη διαστημική πτήση

Εξετάσθηκαν δείγματα κατεψυγμένων ούρων από την αποστολή «Skylab». Αναδείχθηκε ότι το N-τελοπεπτίδιο ήταν αυξημένο, κατά τη διάρκεια της πτήσης και το C-τελοπεπτίδιο επίσης παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα, κατά τη διάρκεια μιας αποστολής 180 ημερών του προγράμματος «Mir» [23,24].

Αύξηση αυτών των δύο τελοπεπτιδίων έδειξαν ότι η αυξημένη απώλεια ασβεστίου στα ούρα οφείλεται σε αυξημένη οστική απορρόφηση. Η οστεοκαλσίνη, δείκτης σχηματισμού οστού, μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της πτήσης 180 ημερών του «Mir» και βρέθηκε μειωμένη.

Περιοχές απώλειας οστού σε διαστημικές πτήσεις

Η οστική πυκνότητα μετρήθηκε πριν και μετά τις πτήσεις του προγράμματος «Mir». Οι μεταβολές ανά μήνα ήταν οι παρακάτω: +0,6% στο κρανίο, +0,1% στο βραχιόνιο, -1,07% στη σπονδυλική στήλη, -1,35% στη πύελο, -1,16% στον αυχένα του μηριαίου, -1,58% στο μείζονα τροχαντήρα, -1,25% στη κνήμη και 1,5% στη πτέρνα, όλα ανά μήνα, με συγκρίσιμα αποτελέσματα που λαμβάνονται από το Διεθνή Διαστημικό Σταθμό [25].

Τα οστά που επηρεάζονται περισσότερο, κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης, είναι τα οστά που δέχονται φόρτιση, όπως η πύελος, ο μείζων τροχαντήρας του μηριαίου, ο αυχένας του μηριαίου, η κνήμη και η πτέρνα.

Παραθορμόνη και βιταμίνη D κατά τη διαστημική πτήση

Δεδομένα από το πρόγραμμα «Skylab» ανέδειξαν μικρή αύξηση επιπέδων Ca^{2+} στον ορό και μείωση των επιπέδων της παραθορμόνης (PTH). Οι πτήσεις «Space Life Science 1» (9 ημέρες) και «2» (14 ημέρες), καθώς επίσης και η 180 ημερών πτήση του προγράμματος «Mir», έδειξαν μειωμένα επίπεδα PTH ορού σε μέλη του πληρώματος και μειωμένα επίπεδα ενεργής βιταμίνης D, άρα μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου [24].

Συμπερασματικά, η οστική επαναρρόφηση είναι αυξημένη, ο σχηματισμός του οστού μειώνεται, η οστική απώλεια εμφανίζεται σε φορτιζόμενες περιοχές του σκελετού και η PTH καταστέλλεται κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης. Όλα αυτές οι διαπιστώσεις είναι συγκρίσιμες με τα δεδομένα που προέρχονται από ακινητοποίηση, είτε από κατάκλιση, είτε από κάκωση του νωτιαίου μυελού.

Συμπαθητικού τύπου ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών κατά τη διάρκεια διαστημικής πτήσης

Έχει αναφερθεί, ότι η συμπαθητικού τύπου επικοινωνία των νεύρων με το οστούν αναστέλλει τη λειτουργία των οστεοβλαστών και ενισχύει τη δράση των οστεοκλαστών, διευκολύνοντας έτσι την οστική απώλεια.

Οι μεταβολές της συμπαθητικού τύπου επικοινωνίας των νεύρων σε συνθήκες ελαττωμένης βαρύτητας

Η συμπαθητικού τύπου επικοινωνία μεταξύ των νεύρων, που μετράται έμμεσα από το επίπεδο της νοραδρεναλίνης στο πλάσμα, έχει αναφερθεί ότι αυξάνει κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης, σε σύγκριση με το επίπεδο ελέγχου, πριν από την πτήση [26,27]. Από την άλλη πλευρά, η παρασυμπαθητικού τύπου επικοινωνία μεταξύ των νεύρων έχει παρατηρηθεί ότι μειώνεται μετά από μεγάλης διάρκειας διαστημική πτήση [28,29]. Η συμπαθητικού τύπου νευρική δραστηριότητα στους μύες (MSNA) βρέθηκε να καταστέλλεται, κατά τη διάρκεια έκθεσης σε περιβάλλον χαμηλούς βαρύτητας, για μικρό χρονικό διάστημα, σε ήπια θετική πίεση του κάτω μέρους του σώματος (10-20 mmHg LBPP) και σε θερμοουδέτερη «head out» εμβύθιση στο νερό ανταποκρινόμενη στη φόρτιση ή τη μη φόρτιση των καρδιοπνευμονικών υποδοχέων, που διεγείρονται από την κεφαλική μετατόπιση του υγρού [30,31]. Αντίθετα, η MSNA ενισχύεται μετά από έκθεση σε περιβάλλον χαμηλής βαρύτητας, για μεγάλο διάστημα, σε διαστημική πτήση και σε προσομοίωσή της, που προκαλείται από την ξηρά εμβάπτιση και το «6° head-down bed test» (που προκαλείται από διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων την απώλεια του όγκου πλάσματος, τις μεταβολές στο «baroreflex» αντανακλαστικό και την προσαρμοστικότητα των αγγείων μετά τον εγκλιματισμό του ανθρώπινου σώματος σε συνθήκες χαμηλής βαρύτητας [32,33].

Όσο για τη συμπαθητικού τύπου ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών, η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος διευκόλυνε την οστική επαναρρόφηση, ενώ ανέστειλε την οστεοποίηση από τους οστεοβλάστες. Η φόρτιση, με ένα αδύναμο, χρόνιο stress σε ποντίκι βρέθηκε ότι μειώνει την δραστηριότητα των οστεοβλαστών, με αύξηση της νοραδρεναλίνης, η οποία εμποδίζεται από τους β-αναστολείς [34]. Η ευεργετική επίδραση των β-αδρενεργικών αναστολέων στην οστική μάζα και τον μεταβολισμό των οστών έχει αναφερθεί σε ποντίκια και αρουραίους [35,36]. Άλλες μελέτες είναι αμφιλεγόμενες, ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν δύο συστήματα που ρυθμίζουν το μεταβολισμό των οστών. Το ένα σύστημα είναι μέσω των β_2 υποδοχέων στο οστούν, που διευκολύνει την οστεόλυση και αναστέλλει την οστεογένεση και το άλλο σύστημα που επιδρά στην οστεογένεση, μέσω ενός νευροπεπτιδίου, του CART (κοκαΐνη, αμφεταμίνη, ρυθμιζόμενη μεταγραφή) [37]. Από μελέτες σε ανθρώπους, υπήρξαν αναφορές σχετικά με το ότι η χορήγηση β-αναστολέων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο κατάγματος και να αυξήσει την οστική πυκνότητα [38-43].

Μεταβολές του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια διαστημικής πτήσης.

Η παρατεταμένη έκθεση στο διάστημα για 14 ημέρες, σε περιβάλλον χαμηλής βαρύτητας, προάγει τη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε ανθρώπους, όπως αποδεικνύεται από

την αποστολή «Neurolab» με αύξηση της νοραδρεναλίνης, διάχυσης και κάθαρσης του πλάσματος στο διάστημα [30]. Αντίστοιχα αποτελέσματα ελήφθησαν σε προσομοίωση, σε συνθήκες χαμηλή βαρύτητας, όπως σε ξηρή εμβάπτιση, ή «head-down bed rest» (ανάπαυση στο κρεβάτι) [33]. Οι ηλικιωμένοι άνθρωποι έχουν γενικά χαμηλή οστική μάζα και πυκνότητα και υψηλή λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στους μύες, αν και η ανταπόκριση σε stress βαρύτητας φαίνεται μειωμένη [44]. Μελέτες έχουν δείξει, ότι οι μεταβολές της λειτουργίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μετά από μακρόχρονη ανάπαυση στο κρεβάτι, άνω των 20 ημερών, έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με μεταβολές στην ουρική απέκκριση της δεοξυπυριδινόλης, ένας από τους βασικούς δείκτες οστικής απορρόφησης [45]. Με βάση αυτά τα ευρήματα, είναι αυταπόδεικτο ότι η παρατεταμένη έκθεση, σε συνθήκες χαμηλής βαρύτητας, προάγει τη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στα οστά, αυξάνει το επίπεδο της νοραδρεναλίνης, αναστέλλει την οστεογένεση, διευκολύνει την οστεόλυση, μέσω β-υποδοχέων, προκαλώντας τελικά την απώλεια οστικής μάζας.

Προληπτικά μέτρα για την οστεοπόρωση σε συνθήκες έλλειψης βαρύτητας

Το οστό δύσκολα επανακτά την πυκνότητα που έχει χάσει, σύμφωνα με μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με παρατεταμένη κατάκλιση και με κακώσεις νωτιαίου μυελού. Στοιχεία από διαστημικές πτήσεις αναδεικνύουν ότι αυτή η αργή ανάκαμψη παρατηρείται και σε αστροναύτες [4,5]. Το οστό μπορεί να ανακτήσει τη χαμένη πυκνότητα, αλλά χρειάζεται περισσότερο χρόνο για να ανακτήσει από το να το χάσει. Αυτό σημαίνει ότι η πρόληψη της οστικής απώλειας είναι προτιμότερη από την ανάκτηση, ακόμη και με επιθετικό τρόπο. Η στρατηγική «λιγότερη απώλεια από γρήγορη ανάκτηση» μπορεί να είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος για την ελαχιστοποίηση της αναγκαίας ποσότητας, μετά την πτήση, που απαιτείται να αποκατασταθεί, καθώς και για την επέκταση του χρόνου, που μπορεί οι άνθρωποι να παραμείνουν σε περιβάλλον χαμηλής βαρύτητας.

Πρόσληψη ανεπάρκειας βιταμίνης D και Ca^{2+}

Τα χαμηλά επίπεδα σε φωτισμό μέσα στο διαστημικό σκάφος, απαιτούν επαρκή δια του στόματος πρόσληψη βιταμίνης D και Ca^{2+}, αφού τα επίπεδα PTH είναι κατασταλμένα κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης. Πιο συγκεκριμένα, συνιστάται η δια του στόματος πρόσληψη βιταμίνης D, σε δόση 600-800 IU ημερησίως, σε απουσία ηλιακού φωτός. Βέβαια, η δόση 400 IU ημερησίως είναι συνήθως επαρκή για τη διατήρηση της οστικής μάζας και της οστικής πυκνότητας [46].

Η πρόσληψη ασβεστίου, που απαιτείται για να ελαχιστοποιηθεί το αρνητικό ισοζύγιο Ca^{2+}, είναι 1000 mg (περίπου 40% $CaCO_3$), το οποίο προς το παρόν συνιστάται σε διαστημικές πτήσεις μέχρι 360 ημερών [47]. Παρόλα αυτά, η υπερβολική πρόσληψη ασβεστίου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπερασβεστιουρίας, λόγω σκελετικής εκφόρτωσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο νεφρολιθίασης. Νεφρολιθίαση βέβαια μπορεί και να μην παρουσιαστεί, γιατί το δια του στόματος προσλαμβανόμενο ασβέστιο μπορεί να συνδεθεί με το οξαλικό οξύ στο έντερο και να μειώσει την απορρόφησή του [48]. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια διαστημικών πτήσεων, το ασβέστιο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα [49].

Φυσικοί παράγοντες

Η άσκηση σε περιβάλλον χαμηλής βαρύτητας αποτελεί ένα προληπτικό μέτρο για την οστεοπόρωση. Ωστόσο, η άσκηση από μόνη της δεν μπορεί να παρεμποδίσει την οστική απώλεια. Το πρόγραμμα άσκησης του Διεθνούς Διαστημικού Σταθμού (ISS) είναι ένας συνδυασμός αερόβιας γυμναστικής και ασκήσεων αντίστασης για 2,5 ώρες, 6 ημέρες την εβδομάδα. Στοιχεία από τις διαστημικές πτήσεις ανέδειξαν πως η οστική απώλεια συμβαίνει κυρίως στο μηριαίο, στην κνήμη, στην πτέρνα, στην πύελο και τη σπονδυλική στήλη. Για αυτόν ακριβώς το λόγο, πρέπει να προτιμάται η φόρτιση επαφής (πρόσκρουση), παρά η στατική φόρτιση [13].

Άρθρωση του ισχίου: Μερικές από τις μεγαλύτερες οστικές απώλειες που έχουν παρατηρηθεί σε διαστημικό πρόγραμμα, εντοπίζονται στην άρθρωση του ισχίου [25]. Μια μελέτη που χρησιμοποίησε αισθητήρες πίεσης στην άρθρωση του ισχίου, έδειξε ότι το peak (μέγιστο) των δυνάμεων στην άρθρωση μπορεί να κυμαίνεται από 3-4 φορές του σωματικού βάρους κατά τη βάδιση, 5,5 φορές του σωματικού βάρους κατά το ήπιο τρέξιμο, 8,7 φορές του σωματικού βάρους κατά την αναπήδηση [50]. Αυτά δεν φαίνεται να αναπαράγονται κατά τη διάρκεια άσκησης, σε περιβάλλον χαμηλής βαρύτητας. Η μέγιστη πίεση στην άρθρωση του ισχίου κατά την

ύπτια ισομετρική απαγωγή ήταν 3,78 mPa, σχεδόν ίδια με τη τιμή κατά τη βάδιση, η οποία ήταν 3,64 mPa. Η πίεση κατά την έγερση από καθιστή θέση ήταν 7,14 mPa [51,52]. Αυτά τα δεδομένα, υποδηλώνουν ότι το τρέξιμο σε κυλιόμενο διάδρομο δημιουργεί ένα ανεπαρκές φορτίο, ενώ σύντομες περίοδοι υψηλής φόρτισης με απαγωγή, προσαγωγή, και βαθύ κάθισμα (οκλαδόν) είναι αναγκαίες για να δημιουργήσουν επαρκή φορτία στην άρθρωση του ισχίου.

Οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης: Το σωματικό βάρος εναπόκειται στον Ο3 σπόνδυλο όταν είμαστε σε όρθια στάση και κάτω από συνθήκες βαρύτητας 1G. Σπόνδυλος χωρίς φόρτιση, θα χάσει την οστική του πυκνότητα σε περιβάλλον χαμηλής βαρύτητας. Δεν έχει ακόμη γίνει σαφές η ελάχιστη περίοδος σε όρθια θέση που χρειάζεται για να διατηρηθεί η οστική μάζα. Δεν έχει επίσης διαλευκανθεί αν μικρότερη περίοδος, υπό ψηλότερο φορτίο, μπορεί να παρέχει την ίδια προστασία στα οστά με μεγαλύτερη περίοδο και μικρότερο φορτίο.

Μηριαίο οστό: Ο αυχένας του μηριαίου και ο μείζονας τροχαντήρας είναι τα κύρια σημεία φόρτισης, κάτω από συνθήκες βαρύτητας 1G, και είναι τα σημεία στα οποία παρατηρείται η μεγαλύτερη οστική απώλεια κατά τη διαστημική πτήση. Η διάφυση του μηριαίου αποτελείται κυρίως από φλοιώδες οστό. Η οστική απώλεια από τη διάφυση ήταν -1,6% κατά μέσο όρο, μετά από 4-6 μήνες στο διάστημα. Το είδος της άσκησης, που θα είναι πιο αποτελεσματικό στην πρόληψη της οστικής απώλειας από το μηριαίο οστούν, δεν είναι ακόμη γνωστό [53].

Κνήμη: Η εγγύς κνήμη αποτελείται από σπογγώδες και φλοιώδες οστό και η οστική απώλεια ήταν -1,25% το μήνα. Η πιο αποτελεσματική άσκηση για την πρόληψη της οστικής απώλειας από την κνήμη φαίνεται να είναι το βαθύ κάθισμα.

Πτέρνα: Η πτέρνα δέχεται δύναμη αντίδρασης από το έδαφος 2-3 φορές το σωματικό βάρος, κατά τη διάρκεια τρεξίματος σε συνθήκες βαρύτητας 1G. Το γεγονός, ότι η πτέρνα των αθλητών έχει αυξημένη οστική πυκνότητα, δείχνει ότι όχι μόνο ο αριθμός των επαναλήψεων φόρτισης, αλλά και η ένταση της φόρτισης είναι σημαντική για την αύξηση της οστικής πυκνότητας της πτέρνας [54].

Φάρμακα

Εφόσον, η οστική μάζα είναι επαρκής στην έναρξη της διαστημικής πτήσης, η βέλτιστη στρατηγική για φαρμακοθεραπεία, έναντι της οστικής απώλειας, είναι η πρόληψη της οστικής απώλειας και όχι η επιτάχυνση του οστικού σχηματισμού, όταν η φόρτωση χάνεται στη διάρκεια της διαστημικής πτήσης. Αρκετά ήταν τα φάρμακα που έχουν προταθεί για την πρόληψη της οστικής απώλειας σε συνθήκες χαμηλής βαρύτητας.

Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά έχουν δύο ομάδες φωσφορικών ριζών (PO3) και έχουν παρόμοια δομή με τα πυροφωσφορικά. Ενώνονται στον υδροξυαπατίτη του οστού και εμποδίζουν την οστική απώλεια με το να αναστέλλουν την οστεοκλαστική απορρόφηση. Είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της οστικής απώλειας κατά τη διάρκεια της κατάκλισης [3,22,55,56]. Ανάμεσα σε πολλά είδη διφωσφονικών, η παμιδρονάτη έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει την απώλεια του οστού και το σχηματισμό νεφρικών λίθων κατά την κατάκλιση [57].

Το 2010 οι LeBlanc και Matsumoto μελέτησαν την αποτελεσματικότητα των διφοσφωνικών στην πρόληψη της οστικής απώλειας κατά τη διάρκεια διαστημικής πτήσης [58]. Οι αστροναύτες λάμβαναν εβδομαδιαίως, δια του στόματος, 70 mg αλεδρονάτη ή ενδοφλεβίως ζολεδρονάτη 4 mg, πριν τη πτήση, και ελέγχθηκαν η οστική τους πυκνότητα με DEXA, QCT, και pQCT, οι δείκτες μεταβολισμού των οστών, και ο σχηματισμός νεφρικών λίθων. Ένας από τους πειραματιστές, ο Ohshima, ανέφερε καλά αποτελέσματα στη καταστολή της οστικής απώλειας και στο σχηματισμό νεφρικών λίθων κατά τη διάρκεια της διαστημικής πτήσης [59].

Τα μειονεκτήματα των διφωσφονικών είναι η τοπική ευερεθιστότητα του ανωτέρου γαστρεντερικού συστήματος και η φτωχή απορρόφηση τους από το γαστρεντερικό σωλήνα. Για το λόγο αυτό, η από του στόματος αγωγή απαιτεί πρόσληψη των διφωσφονικών με 200 ml νερό, την παραμονή του ασθενούς σε όρθια θέση για τουλάχιστον 30 λεπτά, και τη μεταφορά του στο στομάχι με τη κατανάλωση του πρώτου γεύματος της ημέρας.

Το πρόβλημα είναι πως η όρθια στάση δεν μπορεί να επιτευχθεί στο διάστημα κάτω από συνθήκες χαμηλής βαρύτητας. Άλλο ένα πρόβλημα επίσης είναι και η οστεονέκρωση της γνάθου, παρόλο που το ποσοστό της επιπλοκής είναι μικρό [60]. Επειδή αυτά τα φαινόμενα οστεονέκρωσης ή οστεόλυσης προκαλούνται από τη μάσηση, από ιατρογενή τραύματα, όπως εξαγωγή δοντιού, ή φλεγμονή οδόντος καλό

θα είναι να προλαμβάνονται [61,62].

Τα διφωσφονικά δύσκολα μεταβολίζονται, και υψηλές συγκεντρώσεις αυτών παραμένουν στα οστά για μεγάλες χρονικές περιόδους. Επειδή ο σχηματισμός του οστού είναι άμεσα συνδεδεμένος με τον οστικό μεταβολισμό, η μακροχρόνια χρήση αυτών ουσιών έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή του οστικού μεταβολισμού, πράγμα το οποίο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αποκατάσταση φυσιολογικών μικροτραυματισμών εντός του οστού.

Θειαζιδικά διουρητικά και κιτρικό κάλιο

Τα θειαζιδικά διουρητικά και το κιτρικό κάλιο δεν θεωρούνται φάρμακα για την πρόληψη της οστικής απώλειας, αλλά συνήθως χρησιμοποιούνται για την πρόληψη σχηματισμού νεφρικών λίθων, μέσω της προκαλούμενης μείωσης του αποβαλλόμενου ασβεστίου στα ούρα.

Εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέα οιστρογόνων

Τα οιστρογόνα διατηρούν την οστική μάζα και σε άντρες και σε γυναίκες, αλλά σαν παρενέργεια έχουν τη θρομβοφλεβίτιδα, η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία σε κλινήρεις ασθενείς ή αστροναύτες.

Στατίνες

Υπάρχουν κάποια ευρήματα που προτείνουν ότι οι στατίνες μπορεί να αυξήσουν την οστική μάζα, επιπρόσθετα του κυρίου ρόλου τους. Όμως δεν υπάρχουν δεδομένα που να το αποδεικνύουν και έτσι δεν έχει εφαρμοσθεί σε αστροναύτες.

Παραθορμόνη (PTH)

Η PTH έχει αναβολική δράση επί του οστού και επίσης διεγείρει την επαναρρόφηση Ca^{2+} από τους νεφρούς και ενισχύει τη σύνθεση της βιταμίνης D. Υπό αυτή την έννοια, η PTH μπορεί να διεγείρει το σχηματισμό του οστού, να αυξήσει τη σύνθεση της βιταμίνης D, και να διεγείρει την επαναρρόφηση Ca^{2+}. Εφόσον για τη διέγερση του σχηματισμού του οστού επιθυμείται η καταστολή της οστικής απορρόφησης, η χορήγηση παραθορμόνης κατά τη διάρκεια διαστημικών πτήσεων φαντάζει μη επιθυμητή.

Τεχνητή βαρύτητα

Για διαστημικά ταξίδια διάρκειας πολλών ετών, όπως αυτά που προβλέπονται για την εξερεύνηση του πλανήτη Άρη, οι αστροναύτες θα είναι σε κίνδυνο καταστροφικών συνεπειών ,αν τα συστήματα αποτύχουν να παρέχουν αρκετή τροφή, αέρα, νερό, προστασία από τη θερμότητα και το ψύχος κ.ά. Πέρα από αυτό, οι αστροναύτες θα έρθουν αντιμέτωποι με σοβαρές επιπλοκές, όσον αφορά την υγεία τους, λόγω της παρατεταμένης παραμονής τους σε περιβάλλον με έλλειψη βαρύτητας [63].

Οι κύριες επιπλοκές είναι η φυσική και η λειτουργική επιδείνωση του οργανισμού, η οποία θα προέρθει από την απώλεια λειτουργίας αρκετών συστημάτων, όπως η κυκλοφορία του αίματος, η μειωμένη αερόβια χωρητικότητα, το μυοσκελετικό σύστημα, και το αισθητικοκινητικό σύστημα. Αυτές οι φυσιολογικές επιδράσεις της έλλειψης βαρύτητας είναι γενικά προσαρμοστικές κατά τη διαστημική πτήση, και παρουσιάζουν κίνδυνο μόνο μετά από G-μεταβάσεις, μετά την επιστροφή στη Γη ή την προσγείωση σε άλλον πλανήτη [64]. Μέσα σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις, ο οστικός μεταβολισμός θα επηρεαστεί σημαντικά κατά την παρατεταμένη διαστημική πτήση.

Γιατί τεχνητή βαρύτητα;

Οι μελετητές της βιοϊατρικής του διαστήματος εργάζονται εδώ και πολλά χρόνια για την ανάπτυξη μέτρων που θα μειώσουν ή θα εξαλείψουν τις συνέπειες, που σχετίζονται με την παρατεταμένη παραμονή σε περιβάλλον με έλλειψη βαρύτητας. Έντονη αερόβια γυμναστική σε κυλιόμενο διάδρομο, στατικό ποδήλατο, μαζί με έντονες επαναλαμβανόμενες ασκήσεις και ασκήσεις υπό αντίσταση εφαρμόσθηκαν σε Αμερικανικά και Ρωσικά διαστημικά σκάφη. Οι διαδικασίες έπαιρναν πολύ χρόνο, και δεν ήταν καλά ανεκτές από πολλούς αστροναύτες, οπότε η αποτελεσματικότητά τους για τη διατήρηση μυών, οστών και της αερόβιας εκγύμνασης, δεν προσμετρήθηκε. Επιπλέον υπήρχαν αντιφατικά αποτελέσματα για ορθοστατική υπόταση μετά την πτήση, καθώς επίσης και για αλλαγές κινητικής και αισθητικής προσαρμογής. Άλλα μέτρα όπως δίαιτα, μειωμένη αρνητική πίεση κ.ά, ήταν οριακά αποτελεσματικά ή παρουσίαζαν ενόχληση ή κίνδυνο.

Για να επιτευχθεί ο στόχος μιας αποστολής στον Άρη, πρέπει να μετριαστούν οι κίνδυνοι, που σχετίζονται με τη παρατεταμένη παραμονή σε περιβάλλον με έλλειψη βαρύτητας. Κατά τη διάρκεια 45 ετών επανδρωμένων διαστημικών πτήσεων, η έρευνα δεν έχει αναδείξει κάποιο μέτρο ή συνδυασμό κάποιων

μέτρων, το οποίο να είναι απόλυτα αποτελεσματικό. Τα παρόντα μέτρα δεν έχουν επικυρωθεί και δεν έχουν προστατεύσει τους αστροναύτες σε πτήσεις μεγαλύτερες από 3 μήνες σε χαμηλή τροχιά γύρω από τη Γη, οπότε μοιάζει απίθανο να μπορούν να προστατεύσουν τους αστροναύτες σε μια αποστολή στον Άρη και επάνοδο στη Γη, σε μια περίοδο 3 ετών.

Παρόλο που έχουν γίνει κάποιες βελτιώσεις στο πρωτόκολλο ασκήσεων, στη διατροφή, ή στη φαρμακευτική αγωγή, δεν έχει εξαλειφθεί η αποδιοργάνωση του οργανισμού. Για αυτό, προτάθηκε ένα πλήρες πρόγραμμα έρευνας και ανάπτυξης με στόχο την αποκατάσταση της βαρύτητας. Πρόσφατα στοιχεία της πολύ γρήγορης υποβάθμισης των φαρμάκων κατά τις πτήσεις μεγάλης διάρκειας, πιθανότατα λόγω των επιδράσεων της ακτινοβολίας, εγείρει ανησυχίες σχετικά με τη βιωσιμότητα κάποιων μέτρων της έρευνας.

Η τεχνητή βαρύτητα δεν μπορεί να επιλύσει κρίσιμα προβλήματα που σχετίζονται με έκθεση σε ακτινοβολία, απομόνωση, ομοιόσταση περιβάλλοντος κ.ά. Η τεχνητή βαρύτητα υπόσχεται να είναι ένα αποτελεσματικό, πολυπαραγοντικό μέσο ενάντια στην αποδιοργάνωση του ανθρώπινου οργανισμού, που σχετίζεται με την παρατεταμένη έλλειψη βαρύτητας. Πρακτικά, όλα τα προβλήματα που σχετίζονται με βλάβες του καρδιαγγειακού, μυοατροφία, οστική απώλεια, διαταραχές νευρικού συστήματος, αναιμία, ανοσοκαταστολή, μπορεί να ελαττωθούν με την κατάλληλη εφαρμογή της τεχνητής βαρύτητας.

Γιατί τεχνητή βαρύτητα με άσκηση;

Το 1999, ο Iwase πρότεινε τη τεχνητή βαρύτητα με εργομετρική άσκηση και εγκαταστάθηκε στο Πανεπιστήμιο Nagoya [32]. Το 2002, μια μελέτη που αφορούσε την κατάκλιση, επικύρωσε την αποτελεσματικότητα της τεχνητής βαρύτητας με εργομετρική άσκηση. Το 2005, το κέντρο μεταφέρθηκε στο Πανεπιστήμιο Ιατρικής Aichi, και συνεχίστηκαν οι μελέτες. Το 2006, το πρωτόκολλο AG-EX (1,4 G τεχνητή βαρύτητα με 60 W εργομετρική άσκηση, αυξανόμενα σταδιακά κατά 0,2 G και 15 W αντίστοιχα), έδειξε ότι είναι αποτελεσματικό για την πρόληψη καρδιαγγειακών και μυοσκελετικών παθήσεων, όπως επίσης και για την επιδείνωση του μεταβολισμού των οστών. Ο οστικός μεταβολισμός βελτιώθηκε, αλλά όχι πλήρως.

Οι συγγραφείς πρότειναν την εγκατάσταση μια μονάδας φυγοκέντρησης μικρής ακτίνας στο Διεθνή Διαστημικό Σταθμό. Αυτό το πρόγραμμα [Artificial Gravity with Ergometric Exercise (AGREE project)] είναι πολλά υποσχόμενο για την πρόληψη της οστικής απώλειας σε περιβάλλον έλλειψης βαρύτητας.

Παρακολούθηση οστικής απώλειας στο διάστημα

Οι περισσότερες ιατρικές μελέτες οστικού μεταβολισμού στο διάστημα στηρίχθηκαν στη λήψη δειγμάτων αίματος και ούρων πριν, μετά, και κατά τη διάρκεια των διαστημικών πτήσεων και αναλύθηκαν σε εργαστήρια στη Γη. Όμως κατά τη παρατεταμένη παραμονή στο διάστημα οι αστροναύτες ή οι χειρουργοί του διαστήματος θα πρέπει να συλλέγουν τα δείγματα οι ίδιοι και να τα αναλύουν στο διάστημα. Το DEXA αν και μετράει την οστική πυκνότητα, δεν μπορεί να ανιχνεύσει μικρές αλλαγές στον οστικό μεταβολισμό. Τουλάχιστον τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό και στα ούρα, καθώς και οι δείκτες οστικής απορρόφησης στο αίμα και τα ούρα, πρέπει να καθορίζονται και να παρακολουθούνται.

Κατευθυντήριες γραμμές για κατάκλιση [2012] προτείνουν τη χρήση οστεοκαλσίνης, του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης, του Ν-τελικού προπεπτιδίου του προκολλαγόνου τύπου 1(PINP), ως δείκτες οστικού σχηματισμού, και επίσης τη χρήση του Ν-τελοπεπτιδίου, του C-τελοπεπτιδίου, και της δεοξυπυριδινολίνης ως δείκτες οστικής απορρόφησης.

Επίσης σπεκτρόμετρα και υπέρηχοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη μέτρηση της οστικής απώλειας. Ειδικότερα η υπερηχοτομογραφία των οστών θα μπορούσε να μετρήσει την οστική πυκνότητα. Ο καθορισμός της οστικής πυκνότητας της άρθρωσης του ισχίου ή της πτέρνας είναι χρήσιμος για την επιλογή των κατάλληλων προγραμμάτων και προληπτικών μέτρων [National Osteoporosis Society].

Correspondence
C. Kyriakopoulos,
Sixth Orthopaedic Department,
KAT Hospital, Athens, Greece
E-mail: c.kyriakopoulos@yahoo.com

Αλληλογραφία
Χ. Κυριακόπουλος,
ΣΤ' Ορθοπαιδική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο ΚΑΤ, Αθήνα
E-mail: c.kyriakopoulos@yahoo.com

Βιβλιογραφία

1. BuckeyJC Jr. Bone Loss, In: Space Physiology, by Buckey, JC Jr., (2006). Oxford University Press, New York, NY, 1-31.
2. Weaver, C. M. LeBlanc A, Smith SM. Calcium and related nutrients in bone metabolism. In: Nutrition in Spaceflight and Weightlessness Models, edited by Lane HW, Schoeller DA, (2000). CRC Press, Boca Raton, FL, 179-196.
3. LeBlanc ASchneider V, Shackelford L, West S, Oganov V, Bakulin A, Voronin L. Bone mineral and lean tissue loss after long duration space flight. J Musculoskelet Neuronal Interact (2000), 1:157-60.
4. Linenger JM. OFF the planet, (2000). McGraw-Hill, New York.
5. Thompson DD, Seedor JG, Weinreb M, Rosini S, Rodan GA. Aminohydroxybutane bisphosphonate inhibits bone loss due to immobilization in rats. J Bone Miner Res (1990), 5:279-286.
6. Bushinsky DA, Riordon DR, Chan JS, Krieger NS. Decreased potassium stimulates bone resorption. Am J Physiol (1997), 272(6Pt 2): F774-80.
7. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. N Engl J Med (1992), 327:1141-1152.
8. Boyden LM, Mao J, Belsky J, Mitzner L, Farhi A, Mitnick MA, Wu D, Insogna K, Lifton RP. High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. N Engl J Med (2002), 346:1513-1521.
9. Judex S, Donahue LR, Rubin C. Genetic predisposition to low bone mass is paralleled by an enhanced sensitivity to signals anabolic to the skeleton. FASEB J (2002), 16:1280-1282.
10. Frost HM. Bone «mass» and the «mechanostat»: a proposal. Anat Rec (1987), 219:1-9.
11. Nilsson BE, Westlin NE. Bone density in athletes. Clin Orthop Relat Res (1971), 77:179-182.
12. Tilton FE, Degioanni JJ, Schneider VS. Long-term follow-up of Skylab bone demineralization. Aviat Space Environ Med (1980), 51:1209-1213.
13. Strickland EM, Fares M, Krebs DE, Riley PO, Givens-heiss DL, Hodge WA, Mann RW. In vivo acetabular contact pressures during rehabilitation, Part I: Acute phase. Phys Ther (1992), 72:691-699.
14. Biering-Sørensen F, Bohr HH, Schaadt OP. Bone mineral content of the lumbar spine and lower extremities years after spinal cord lesion. Paraplegia (1988), 26:293-301.
15. Biering-Sørensen F, Bohr HH. Schaadt OP Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. Eur J Clin Invest (1990), 20:330-335.
16. Krebs DE, Robbins CE, Lavine L, Mann RW. Hip biomechanics during gait. J Orthop Sports Phys Ther (1998), 28:51-59.
17. Taaffe DR, Duret C, Cooper CS, Marcus R. Comparison of calcaneal ultrasound and DXA in young women. Med Sci Sports Exerc (1999), 31:1484-1489.
18. Hantman DA, Vogel JM, Donaldson CL, Friedman R, Goldsmith RS, Hulley SB. Attempts to prevent disuse osteoporosis by treatment with calcitonin, longitudinal compression and supplementary calcium and phosphate. J Clin Endocrinol Metab (1973), 36:845-858.
19. Rubin J, Mcleod KJ, Titus L, Nanes MS, Catherwood BD, Rubin CT. Formation of osteoclast-like cells is suppressed by low frequency, low intensity electric fields. J Orthop Res (1996), 14:7-15.
20. Bosco C, Colli R, Introini E, Cardinale M, Tsarpela O, Madella A, Tihanyi J, Viru, A. Adaptive responses of human skeletal muscle to vibration exposure. Clin Physiol (1999), 19:183-187.
21. Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, Mccabe J, Mcleod K. Prevention of post-menopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. J Bone Miner Res (2004), 19:343-351.
22. Grigoriev AI, Morukov BV, Oganov VS, Rakhmanov AS, Buravkova LB. Effect of exercise and bisphosphonate on mineral balance and bone density during 360 day anti orthostatic hypokinesia. J Bone Miner Res. (1992), 7 Suppl 2:S449-55.
23. Smith SM, Nillen JL, Leblanc A, Lipton A, Demers LM, Lane HW, Leach CS. Collagen cross-link excretion during space flight and bed rest. J Clin Endocrinol Metab (1998), 83(10):3584-91.

24. Caillot-augusseau A, Lafage-proust MH, Soler C, Pernod J, Dubois F, Alexandre C. Bone formation and resorption biological markers in cosmonauts during and after a 180-day space flight (Euromir 95). Clin Chem. (1998), 44, 578-585.
25. Lang T, LeBlanc A, Evans H, Lu Y, Genant H, Yu A. Cortical and trabecular bone mineral loss from the spine and hip in long-duration spaceflight. J Bone Miner Res (2004), 19:1006-1012.
26. Christensen NJ, Norsk P. Sympathoadrenal activity is increased in humans during spaceflight. J Gravit Physiol (1998), 5(1):P13-4.
27. Ertl AC, Diedrich A, Biaggioni I, Levine BD, Robertson RM, Cox JF, Zuckerman JH, Pawelczyk JA, Ray CA, Buckey JC Jr, Lane LD, Shiavi R, Gaffney FA, Costa F, Holt C, Blomqvist CG, Eckberg DL, Baisch FJ, Robertson D. Human muscle sympathetic nerve activity and plasma noradrenaline kinetics in space. J Physiol (2002), 538:321-329.
28. Cooke WH, Ames IVJE, Crossman AA, Cox JF, Kuusela TA, Tahvanaine KUO, Moon LB, Drescher J, Baisch FJ, Mano T, Levine BD, Blomqvist GC, EckberDL. Nine months in space: effects on human autonomic cardiovascular regulation. J Appl Physiol. (2000), 89:1039-1045.
29. Mano T. Autonomic neural functions in space. Curr Pharm Biotechnol (2005), 6:319-324.
30. Fu Q, Sugiyama Y, Kamiya A. Shamsuzzaman ASM, Mano T. Responses of muscle sympathetic nerve activity to lower body positive pressure. Am J Physiol (1998), 275(4 Pt 2):H1254-9.
31. Miwa C, Mano T, Saito M, Iwase S, Matsukawa T, Sugiyams Y, Koga K. Ageing reduces symptaho-suppressive response to head-out water immersion in humans. Acta Physiol Scand (1996), 158:15-20.
32. Iwase S. Effectiveness of centrifuge-induced artificial gravity with ergometric exercise as a countermeasure during simulated microgravity exposure in humans. Acta Astronaut (2005), 57:75-80.
33. Kamiya A, Iwase S, Kitazawa H, Mano T, Vinogradova OL, Kharchenko IB. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity after 120 days of 6 degrees head-down bed rest. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol (2000), 278(2):R445-52.
34. Kondo H, Nifuji A, Takeda S, Ezura Y, Rittling SR, Denhardt DT, Nakashima K, Karsenty G, Noda M. Unloading induces osteoblastic cell suppression and osteoclastic cell activation to lead to bone loss via sympathetic nervous system. J Biol Chem (2005), 280(34):30192-200.
35. Minkowitz B, Boskey AL, Lane JM, Pearlman HS, Vigorita VJ. Effects of propranolol on bone metabolism in the rat. J Orthop Res (1991), 9:869-875.
36. Pierroz DD, Bouxsein ML, Rizzoli R, Ferrari SL. Combined treatment with beta-blocker and intermittent PTH improves bone mass and microarchitecture in ovariectomized mice. Bone (2006), 39:260-267.
37. Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, Kondo H, Richards WG, Bannon TW, Noda M, Clement K, Vaisse C, Karsenty G. Leptinregulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. Nature (2005), 434(7032):514-520.
38. Graham S, Hammond-jones D, Gamie Z, Polyzois I, Tsiridis E, Tsiridis E. The effect of β-blockers on bone metabolism as potential drugs under investigation for osteoporosis and fracture healing. Expert Opin Investig Drugs (2008), 17:1281-1299.
39. Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong osteoporosis study. J Bone Miner Res (2004), 19:19-24.
40. Reid IR, Gamble GD, Grey AB, Black DM, Ensrud KE, Browner WS, Bauer DC. beta-Blocker use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res (2005a), 20:613-618.
41. Rejnmark L, Vestergaard P, Kassem M, Christoffersen BR, Kolthofff N, Brixen Mosekilde L. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. Calcif Tissue Int (2004), 75: 365-372.
42. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of beta-blockers and risk of fractures. JAMA (2004), 292:1326-1332.
43. Tilton FE, Degioanni JJ, Schneider VS. Long-term follow-up of Skylab bone demineralization. Aviat Space Environ Med (1980), 51:1209-1213.
44. Iwase S, Mano T, Watanabe T, Saito M, Kobayashi F. Age-related changes of

sympathetic outflow to muscles in humans. J Gerontol (1991) 46(1):M1-5.
45. Robins SP, Woitge H, Hesley R, Ju J, Seyedin, S. Seibel MJ. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. J Bone Miner Res (1994), 10:1643-1649.
46. Holick MF. Vitamin D and bone health. J Nutr (1996), 126(4-Suppl):1159S-1164S.
47. Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, Sekiguchi C, Fukunaga M, Kohri K, Rittweger J, Felsenberg D, Matsumoto T, Nakamura T. Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. J Bone Miner Res (2004), 19:1771-1778.
48. Heller HJ, Stewart A, Haynes S, Pak CY. Pharmacokinetics of calcium absorption from two commercial calcium supplements. J Clin Pharmacol (1999), 39:1151-1154.
49. Martini LA, Wood RJ. Should dietary calcium and protein be restricted in patients with nephrolithiasis? Nutr Rev (2000), 58:111-117.
50. Hall SJ. The biomechanics of the human lower extremity. In: Basic Biomechanics, edited by Hall SJ, (1995). Mosby, New York, 208-242.
51. Smith SM, Nillen JL, Leblanc A, Lipton A, Demers LM, Lane HW, Leach CS.. Collagen cross-link excretion during space flight and bed rest. J Clin Endocrinol Metab (1998), 83:3584-3591.
52. Hodge WA, Fijan RS, Carlson KL, Burgess RG, Harris WH, Mann RW. Contact pressures in the human hip joint measured in vivo. ProcNatlAcadSci U S A (1986), 83:2879-83.
53. Oganov VS, Schneider VS. Skeletal system. In: Space Biology and Medicine, edited by Nicogossian AE, Gazenko OG. (1996). American Institute of Aeronautics and Astronautics, Reston, VA, 247-266.
54. Taaffe DR, Robinson TL, Snow CM, Marcus R. High-impact exercise promotes bone gain in well-trained female athletes. J Bone Miner Res (1997), 12:255-260.
55. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. J Clin Invest (1996), 97:2692-2696.
56. Thomas T, Skerry TM, Vico L, Caulin F, Lanyon LE, Alexandre C. Ineffectiveness of calcitonin on a local-disuse osteoporosis in the sheep: a histomorphometric study. Calcif Tissue Int (1995), 57:224-228.
57. Uusi-rasi K, Sievänen H, Vuori I, Heinonen A, Kannus P, Pasanen M, Rinne M, Oja P. Long-term recreational gymnastics, estrogen use, and selected risk factors for osteoporotic fractures. J Bone Miner Res (1999), 14:1231-1238.
58. LeBlanc A, Matsumoto T, Jones J, Shapiro J, Lang T, Smith SM, Shackelford L, Sibonga J, Evans H, Spector E, Nakamura T, Kohri K, Ohshima H. Bisphosphonate as a countermeasure to space flight-induced bone loss., http://www.dsls.usra.edu/meetings/hrp(2010). pdf/Bone/1094LeBlanc.pdf
59. Ohshima H, Mukai C. Bone metabolism in human space flight and bed rest study, See comment in PubMed Commons belowClin Calcium (2008), 18(9):1245-53.
60. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. N Engl J Med (2005), 353:99-102.
61. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg (2004), 62:527-534.
62. Ruggiero SL, Woo SB. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Dent Clin North Am (2008), 52:111-128.
63. Buckey JC Jr. Preparing for Mars: the physiologic and medical challenges. Eur J Med Res (1999), 4:353-356.
64. Whedon GD, Lutwak L, Reid J, Rambaut P, Whittle M, Smith M, Leach C. Mineral and nitrogen metabolic studies on Skylab orbital space flights. Trans Assoc Am Physicians (1974), 87:95-110.

ΟΣΤΟΥΝ (2014) 25 (2): 191-199 Ανασκόπηση

Παραισθητική μηραλγία

Ε. ΜΗΤΣΙΟΚΑΠΑ, Ι. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ, Β. ΗΓΟΥΜΕΝΟΥ, Χ. ΒΩΤΤΗΣ, Π. ΜΕΓΑΛΟΟΙΚΟΝΟΜΟΣ, Φ. ΖΑΜΠΕΛΗ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ
Α' Ορθοπαιδική Κλινική, ΑΤΤΙΚΟΝ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Η παραισθητική μηραλγία (ΠΜ) είναι νευρολογική πάθηση η οποία οφείλεται σε παγίδευση ή κάκωση του έξω μηροδερματικού νεύρου και χαρακτηρίζεται από πόνο ή ευαισθησία στην πρόσθια ή προσθιοπλάγια επιφάνεια του μηρού. Η διάγνωση της παραισθητικής μηραλγίας βασίζεται στο ιατρικό ιστορικό και στην κλινική εξέταση. Η μελέτη της αγωγιμότητας των νεύρων αποτελεί χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση της νευροπάθειας και για τον αποκλεισμό άλλων νευρολογικών παθήσεων του περιφερικού νευρικού συστήματος. Η θεραπεία αρχικά είναι συντηρητική, ενώ χειρουργική μπορεί να είναι σε χρόνιες καταστάσεις και επί αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας. Πριν την έναρξη της συντηρητικής θεραπείας θα πρέπει να αποκλείεται η παρουσία κακοήθειας.

Λέξεις κλειδιά: Μηραλγία, Παραισθητική, Έξω μηροδερματικό νεύρο

Meralgia paresthetica

E. MITSIOKAPA, I. GALANOPOULOS, V. IGOUMENOU, C. VOTTIS, P. MEGALOIKONOMOS, F. ZAMPELI, A.F. MAVROGENIS
First Department of Orthopaedics, ATTIKON University Hospital, Athens, Greece

Summary

Meralgia paresthetica is a neurological disorder of the nervus cutaneous femoris lateralis (lateral femoral cutaneous nerve) caused by injury or entrapment of the nerve. It is characterized by a localized area of paresthesia and numbness on the anterolateral aspect of the thigh. Medical history and clinical examination are essential in making the diagnosis but also sensory nerve conduction velocity studies are a useful additional diagnostic tool.The first choice in management of MP is always a conservative approach but in case of conservative treatment failure or in chronic conditions surgical treatment is preferred. Before starting the conservative therapy tumors must be ruled out.

Keywords: Meralgia, Paresthetic, Lateral femoral cutaneous nerve

Εισαγωγή

Η παραισθητική μηραλγία αποτελεί ένα σύνθετο σύμπτωμα που χαρακτηρίζεται από αιμωδίες, παραισθησίες και πόνο στην προσθιοπλάγα επιφάνεια του μηρού και μπορεί να οφείλεται σε παγιδευτική νευροπάθεια ή νεύρωμα του έξω μηροδερματικού νεύρου. Η πάθηση θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από άλλες νευρολογικές παθήσεις πριν τεθεί η διάγνωση της παραισθητικής μηραλγίας (Πίνακας 1).

Η παραισθητική μηραλγία εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας 30-40 ετών, με ρυθμό συχνότητας 4.3 περιπτώσεις ανά 10.000 ασθενείς το χρόνο στο γενικό πληθυσμό, και 247 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς το χρόνο σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβη-

Διαβητική πλεγματοπάθεια του οσφυοϊερού πλέγματος
Κατάγματα της πυέλου
Εκφύλιση μεσοσπονδύλιου δίσκου
Αρθροπάθεια των ζυγοαποφυσιακών αρθρώσεων
Σπονδυλόλυση και σπονδυλολίσθιση στην οσφυϊκή μοίρα
Μονονευρίτιδα
Νεοπλάσματα του οσφυοϊερού πλέγματος

Πίν. 1. Διαφορική διάγνωση της παραισθητικής μηραλγίας.

Τύποι	Ποσοστό	Ανατομία
Τύπος Α	4%	Οπίσθια της πρόσθιας άνω λαγόνιας άκανθας, διά της λαγόνιας ακρολοφίας
Τύπος Β	27%	Πρόσθια της πρόσθιας-άνω λαγόνιας άκανθας και επιπολής της έκφυσης του ραπτικού μυός, αλλά εντός του βουβωνικού σύνδεσμου
Τύπος C	23%	Επί τα εντός της πρόσθιας-άνω λαγόνιας άκανθας, εντός της τενόντιας έκφυσης του ραπτικού μυός
Τύπος D	26%	Επί τα εντός της έκφυσης του ραπτικού μυός, στο διάστημα μεταξύ του τένοντα του ραπτικού μυός και της περιτονίας του λαγονοψοΐτη μυός, εν τω βάθει του βουβωνικού σύνδεσμου
Τύπος Ε	20%	Περισσότερο επί τα εντός, ενταφιασμένο σε χαλαρό συνδετικό ιστό, εν τω βάθει του βουβωνικού σύνδεσμου, επί της περιτονίας του λαγονοψοΐτη μυός, συμβάλλοντας στο μηριαίο κλάδο του αιδοιομηριαίου νεύρου
Τύποι Α,Β,C		Πιο επιρρεπείς σε κακώσεις

Πίν. 2. Ανατομικές παραλλαγές (τύποι) και χαρακτηριστικά της πορείας του έξω μηροδερματικού νεύρου.

τη [1-3]. Εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ενήλικες άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες και θεωρητικά μπορεί να εμφανιστεί σε όλες τις ηλικίες [4]. Σε αρκετές μελέτες, η παραισθητική μηραλγία έχει συνδεθεί με διάφορα αθλήματα και δραστηριότητες όπως γενικά η γυμναστική, το μπέισμπολ, το αμερικανικο ποδοσφαιρο, και τη σωματοδόμηση [5-9].

Ο μηχανισμός της κάκωσης του έξω μηροδερματικού νεύρου μπορεί να είναι ιδιοπαθής ή ιατρογενής. Η ιδιοπαθής μορφή της πάθησης έχει συνήθως μηχανικά αίτια. Το έξω μηροδερματικό νεύρο μπορεί να υποστεί κάκωση σε οποιοδήποτε σημείο της πορείας του με συνηθέστερο σημείο το σημείο εξόδου του από την πύελο. Οι αρκετές ανατομικές παραλλαγές του νεύρου μπορούν να εξηγήσουν εν μέρει το γεγονός ότι το νεύρο είναι εκτεθειμένο σε τοπικούς τραυματισμούς.

Η ύφεση των συμπτωμάτων μετά από τοπική έγχυση αναισθητικού βοηθά στη επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης, ενώ σε περιπτώσεις μη βελτίωσης της κλινικής εικόνας η έγχυση επαναλαμβάνεται σε εγγύτερο σημείο της πορείας του νεύρου. Η ιδιοπαθής παραισθητική μηραλγία συνήθως βελτιώνεται με συντηρητική θεραπεία όπως με άρση της πίεσης στην περιοχή, με την χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και όπου κρίνεται απαραίτητο με τοπικές εγχύσεις κορτικοστεροειδών. Σε περιπτώσεις αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας και επί εμμένοντος άλγους, η παραισθητική μηραλγία μπορεί να αντιμετωπισθεί χειρουργικά, με νευρόλυση ή διατομή του νεύρου χωρίς να υπάρχουν στοιχεία για την υπεροχή μίας εκ των δύο μεθόδων. Στα αίτια της ιατρογενούς παραισθητικής μηραλγίας περιλαμβάνονται ορθοπαιδικές επεμβάσεις όπως η λήψη οστικών μοσχευμάτων από την πρόσθια άνω λαγόνια ακρολοφία και χειρουργεία της πυέλου με πρόσθια προσπέλαση. Επίσης έχει ενοχοποιηθεί η πρηνής θέση του ασθενούς στην χειρουργική κλίνη σε χειρουργεία σπονδυλικής στήλης. Οι ανατομικές παραλλαγές του νεύρου σε σχέση με την πρόσθια άνω λαγόνια ακρολοφία εκθέτουν το έξω μηροδερματικό νεύρο σε υψηλότερο κίνδυνο τραυματισμού.

Ανατομικές παραλλαγές του έξω μηροδερματικού νεύρου

Το έξω μηροδερματικό νεύρο είναι κλάδος του οσφυϊκού πλέγματος και σχηματίζεται από κλάδους της 2ης και 3ης οσφυϊκής νωτιαίας ρίζας. Το νεύρο πορεύεται προς τα κάτω και διέρχεται κάτω από το βουβωνικό σύνδεσμο για να δώσει αμιγώς αισθητική νεύρωση στο δέρμα της προσθιοπλάγιας επιφάνειας του μηρού μέχρι το γόνατο. Στο σημείο που το νεύρο περνάει κάτω από το βουβωνικό σύνδεσμο, μπορεί να υποστεί πίεση από τον σύνδεσμο, ιδιαίτερα σε παχύσαρκα άτομα στα οποία ο σύνδεσμος είναι διογκωμένος. Ο βουβωνικός σύνδεσμος εκτείνεται από την πρόσθια άνω λαγόνια άκανθα ως την ηβική σύμφυση και είναι ψηλαφητός.

Η συγκεκριμένη ανατομική πορεία του νεύρου είναι γενικά αποδεκτή, ωστόσο έχουν αναφερθεί συνολικά πέντε ανατομικές παραλλαγές της πορείας του (Πίνακας 2) [10-13]. Οι ανατομικές παραλλαγές του έξω μηροδερματικού νεύρου μπορεί να παρουσιαστούν με διαφορετική κλινική εικόνα και συμπτώματα.

Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή παραισθητική μηραλγία περιγράφουν παραισθησίες όπως μυρμήγκιασμα, μούδιασμα, κάψιμο, και αίσθημα νυγμών ή δυσαισθησία στην περιοχή της αισθητικής κατανομής του έξω μηροδερματικού νεύρου. Οι αλλαγές της στάσης του σώματος, η παρατεταμένη όρθια ή καθιστή θέση μπορεί να προκαλέσουν εξάρσεις και υφέσεις των συμπτωμάτων. Επίσης η συμπτωματολογία μπορεί να συνδέεται με άλλους παράγοντες όπως ατυχήματα, εγκυμοσύνη, χειρουργεία, απώλεια βάρους και αδυναμία.

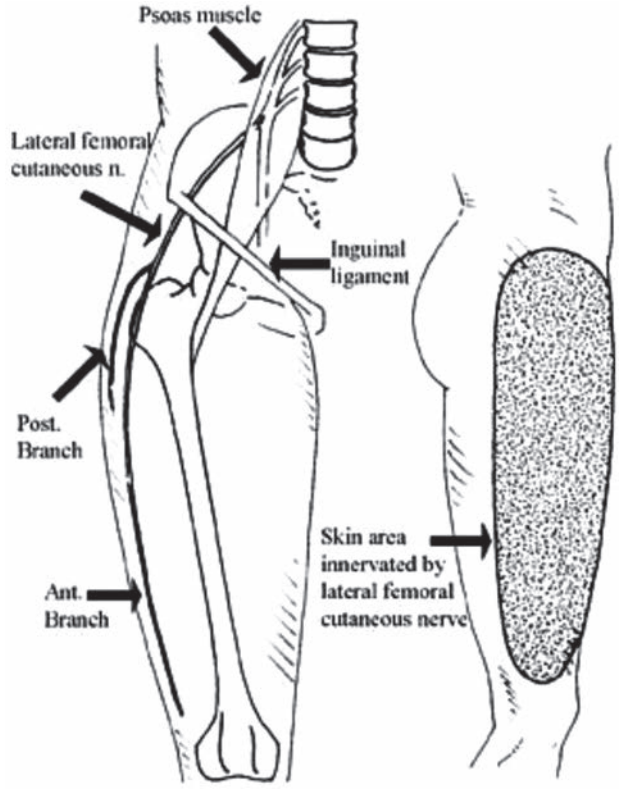
Οι μεμονωμένες βλάβες του έξω μηροδερματικού νεύρου οδηγούν αποκλειστικά σε διαταραχή της αισθητικότητας. Χαρακτηριστική είναι η ύπαρξη μειωμένης αντίληψης στην δοκιμασία νυγμού με καρφίτσα ή και δυσαισθησίας εντώς των ορίων της αισθητικής κατανομής του νεύρου. Η λεπτομερής νευρολογική εξέταση είναι απαραίτητη προκειμένου να μην υποτιμηθούν τα συμπτώματα. Η έκταση του ισχίου μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα ενώ η κάμψη να τα ανακουφίσει. Η πίεση του νεύρου επάνω στον βουβωνικού σύνδεσμο, δηλαδή το σημείο Tinel, μπορεί να προκαλέσει ευαισθησία ή και επιδείνωση των συμπτωμάτων.

Αίτια παραισθητικής μηραλγίας

Τα αίτια της παραισθητικής μηραλγίας είναι αρκετά και ταξινομούνται σε ιδιοπαθή και ιατρογενή με μία υποταξινόμηση της ιδιοπαθούς σε μηχανική και μεταβολική [14].

Ιδιοπαθή

Μηχανικά αίτια μπορεί να προκαλέσουν πίεση στο έξω δερματικό νεύρο του μηρού καθ'όλη την διάρκεια της πορείας του [15]. Η παραισθητική μηραλγία έχει συνδεθεί με την παχυσαρκία (BMI ≥30), με την εγκυμοσύνη, με τα στενά ρούχα όπως στρατιωτικό εξοπλισμό και ζώνες, με τον άμεσο τραυματισμό, τον μυϊκό σπασμό, την σκολίωση, το αιμάτωμα του λαγόνιου μυός και την ανισοσκελία των κάτω άκρων [16-18]. Στα μεταβολικά αίτια περιλαμβάνονται ο σακχαρώδης διαβήτης, ο αλκοολισμός και η δηλητηρίαση από μόλυβδο [14].



Εικ. 1. Ανατομία και κατανομή του έξω μηροδερματικού νεύρου.

Ιατρογενή

Η παραισθητική μηραλγία έχει αναφερθεί ως μετεγχειρητική επιπλοκή μετά από αρθροπλαστική του ισχίου και χειρουργείων της σπονδυλικής στήλης. Σε μία μελέτη εξετάστηκε η συχνότητα της βλάβης του έξω μηροδερματικού νεύρου σε 192 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική (85 ασθενείς) και σε αναθεώρηση της αρθροπλαστικής του ισχίου (107 ασθενείς) [17]. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγια και κλίμακες (self-administered questionnaires) για την αξιολόγηση του νευροπαθητικού πόνου (οπτική αναλογική κλίμακα), της γενικής υγείας των ασθενών (SF-12), των δραστηριοτήτων (UCLA activity scale), της ποσοτικοποίησης του πόνου, της δυσκαμψίας, και της λειτουργικότητας (κλίμακα WOMAC). Τα αποτελέσματα της

μελέτης έδειξαν ότι το 81% των ασθενών ανέφερε νευραπραξία και νευροπαθητικό πόνο μέσης βαρύτητας ένα χρόνο μετεγχειρητικά. Στους ασθενείς όπου έγινε αναθεώρηση της αρθροπλαστικής του ισχίου με πρόσθια προσπέλαση, η συχνότητα εμφάνισης της παραισθητικής μηραλγίας ανήρχετο σε ποσοστό 91%, ενώ στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου με πρόσθια προσπέλαση σε ποσοστό 67% [19]. Ανεξάρτητα από την συχνή εμφάνιση της παραισθητικής μηραλγίας στις προαναφερθείσες μελέτες, σε αυτούς τους ασθενείς δεν παρατηρήθηκε περιορισμός των δραστηριοτήτων σύμφωνα με τις κλίμακες SF-12, UCLA και WOMAC [19].

Η παραισθητική μηραλγία έχει παρατηρηθεί επίσης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργεία σπονδυλικής στήλης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μελέτης 110 ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργεία σπονδυλικής στήλης, η παραισθητική μηραλγία εμφανίστηκε στο 12% των ασθενών [20]. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι ο μηχανισμός της κάκωσης ήταν η θέση του ασθενούς στην χειρουργική κλίνη με αποτέλεσμα την πίεση της πρόσθιας επιφάνειας του ισχίου [20]. Σε άλλες μελέτες αναφέρεται συσχέτιση του χειρουργικού εξοπλισμού σε χειρουργεία της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και της μεθόδου προσπέλασης που επιλέγεται(πλάγια ή οπίσθια) [21-24].

Η παραισθητική μηραλγία έχει επίσης αναφερθεί, σε μικρότερη συχνότητα, ως μετεγχειρητική επιπλοκή μετά από λήψη οστικού μοσχεύματος από την πρόσθια άνω λαγόνια άκανθα, σε ανοιχτή και λαπαροσκοπική σκωληκοειδεκτομή, σε καισαρική τομή με επισκληρίδιο αναλγησία και σε μαιευτικά και γυναικολογικά χειρουργεία [25-29].

Διερεύνηση της παραισθητικής μηραλγίας

Στα πλαίσια της διερεύνησης της παραισθητικής μηραλγίας περιλαμβάνεται ο εργαστηριακός, ο απεικονιστικός και ο ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος. Η ένδειξη για εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο εξαρτάται από την αιτιολογία και την κλινική υποψία. Η μαγνητική τομογραφία γίνεται με σκοπό την διερεύνηση της ακεραιότητας του οσφυϊκού πλέγματος, οι απλές ακτινογραφίες για τον αποκλεισμό καταγμάτων της πυέλου ή καρκίνου ενώ η Αξονική Τομογραφία με σκοπό τον αποκλεισμό περιτοναικού αιματώματος σε ασθενείς με αντιπηκτική θεραπεία. Για την παραισθητική μηραλγία που οφείλεται σε προφανείς καλοήθεις πιέσεις δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος.

Το ηλεκτρομυογράφημα αποτελεί μία πολύ χρήσιμη εξέταση η οποία μπορεί να αποκλείσει, ριζοπάθειες, πλεγματοπάθειες και πολυνευροπάθειες. Οι μελέτη της αγωγιμότητας των νεύρων και τα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά δείχνουν παθολογικά ευρήματα σε ασθενείς με παραισθητική μηραλγία. Ο ηλεκτρομυογραφικός έλεγχος θεωρείται χρήσιμη εξέταση για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Θεραπεία

Η θεραπεία της παραισθητικής μηραλγίας είναι κυρίως συντηρητική. Στην συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνεται η φυσικοθεραπεία, η μείωση του σωματικού βάρους με σκοπό την μείωση της περιμέτρου της οσφύος, και η φαρμακευτική θεραπεία με αναλγητικά. Σε επίμονες καταστάσεις χρησιμοποιούνται περισσότερο παρεμβατικές θεραπείες όπως η χρήση τοπικών εγχύσεων κορτικοστεροειδών και η νευρόλυση ενώ επί αποτυχίας και αυτών χρησιμοποιείται η χειρουργική θεραπεία με αποσυμπίεση της περιοχής είτε με διατομή του νεύρου.

Συντηρητική

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της παραισθητικής μηραλγίας είναι αρχικά τα ΜΣΑΦ και επί αποτυχίας, χορηγούνται φάρμακα για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου όπως οπιοειδή, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιεπιλεπτικά όπως η γκαμπαπεντίνη και η καρβαμαζεπίνη [14,30].

Η δοσολογία έναρξης των τρικυκλικών ατικαταθλιπτικών και αντιεπιλεπτικών φαρμάκων είναι χαμηλή και αυξάνεται ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς στην θεραπεία. Διακοπή των συγκεκριμένων φαρμάκων γίνεται σε περιπτώσεις όπου με την μέγιστη δυνατή δοσολογία δεν παρατηρείται ύφεση των συμπτωμάτων.

Συνήθως στα πλαίσια της αποκατάστασης μαζί με την φαρμακευτική θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά η φυσικοθεραπεία, η χειροπρακτική, η ελαστική περίδεση με κινησιοταινία (KinesioTaping) ή/και ο βελονισμός.

Η Φυσικοθεραπεία συνήθως συστήνεται με σκοπό την ενίσχυση της αναλγητικής δράσης των φαρμάκων. Φυσικά μέσα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν με σκοπό την μείωση του πόνου εκτός των

ζεστών επιθεμάτων είναι ο διαδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός, τα ρεύματα συμβολής, και η χαμηλής έντασης φονοφόρεση. Η χρήση αυτών των μεθόδων βοηθά στην μείωση του πόνου με στόχο την ανώδυνη διάταση της περιοχής. Άλλες τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η θεραπεία των σημείων πυροδότησης του πόνου (trigger point therapy) στην περιοχή του ισχίου και του μηρού. Επίσης σημαντική είναι η επανεκπαίδευση της σωστής στάσης του σώματος. Η Φυσικοθεραπεία έχει γενικότερα αμφίβολα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της παραισθητικής μηραλγίας με μεγάλη απουσία μελετών, ενώ αναφορά γίνεται σε ορισμένες μελέτες μεμονωμένων περιστατικών [3,9,31-37].

Η Χειροπρακτική (Manual Therapy) αναφέρεται στην βιβλιογραφία σε δύο παρουσιάσεις περιστατικών δύο ασθενών με χρόνια παραισθητική μηραλγία και μίας γυναίκας εγκύου [33,37,38]. Στις συγκεκριμένες μελέτες η παραισθητική μηραλγία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με τεχνικές ενεργητικής απελευθέρωσης (active release techniques), κινητοποίησης και χειρισμών της πυέλου, μυοπεριτονιακής απελευθέρωσης του ορθού μηριαίου και του λαγονοψοΐτη μυός, μαλάξεις στην περιοχή του βουβουνικού συνδέσμου, διατατικές ασκήσεις των μυών του ισχίου και της πυέλου καθώς και ασκήσεις σταθεροποίησης της πυέλου και του κορμού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, οι συγκεκριμένες παρεμβάσεις είναι αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση και ύφεση των συμπτωμάτων της παραισθητικής μηραλγίας, ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την τεκμηρίωση των αποτελεσμάτων των μεθόδων [33,37,38].

Η χρήση της ελαστικής περίδεσης με κινησιοταινία αναφέρεται σε μία πιλοτική μελέτη όπου περιγράφεται ύφεση των συμπτωμάτων της παραισθητικής μηραλγίας σε μία ομάδα 10 ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν με την συγκεκριμένη μέθοδο για περίοδο άνω τω 8 εβδομάδων (8 συνεδρίες) [34]. Στην συγκεκριμένη μελέτη, όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν ύφεση των συμπτωμάτων καθώς και περιορισμό της έκτασης της δερματικής κατανομής των συμπτωμάτων. Παρά τον μικρό αριθμό των ασθενών, σε αυτή την μελέτη υποστηρίζεται ότι η ελαστική περίδεση με κινησιοταινία μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της παραισθητικής μηραλγίας [34]. Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δράσης της μεθόδου είναι άγνωστος. Υποστηρίζεται, ωστόσο, ότι βοηθά στην βελτίωση της λεμφικής και αγγειακής κυκλοφορίας, μειώνει τον πόνο, προάγει την φυσιολογική λειτουργία των μυών, βελτιώνει την ιδιοδεκτικότητα και βοηθά στην σωστή ευθυγράμμιση των αρθρώσεων [39].

Η αποτελεσματικότητα του βελονισμού, ως μεθόδου θεραπείας της παραισθητικής μηραλγίας, αναφέρεται σε διάφορες κλινικές μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευθεί κυρίως σε περιοδικά της ανατολικής Ιατρικής. Συγκεκριμένα, υπάρχουν 21 μελέτες σύμφωνα με τις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί ο βελονισμός ως μέθοδος θεραπείας της παραισθητικής μηραλγίας έως το 1956 [33,34]. Σε μία παρουσίαση περιστατικού, αναφέρεται ύφεση των συμπτωμάτων σε δύο ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην κλασσική φυσικοθεραπεία [40]. Σε άλλη μελέτη, αναφέρεται ύφεση των συμπτωμάτων σε 43 ασθενείς με παραισθητική μηραλγία οι οποίοι αντιμετωπίσθηκαν με βελονισμό [41].

Η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι ο βελονισμός μπορεί να είναι αποτελεσματικός στην θεραπεία της παραισθητικής μηραλγίας, ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες με σκοπό να αποδειχθεί ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της δράσης του και της αποτελεσματικότητάς του [42,43].

Επιπλέον, βελτίωση μπορεί να επιτευχθεί με την διόρθωση τυχών ανισοσκελίας των κάτω άκρων, όπου με την χρήση ανυψωτικών πελμάτων μειώνεται η υπερέκταση του ισχίου της πάσχουσας περιοχής.

Παρεμβατική

Η χρήση των παλμικών ραδιοσυνχοτήτων έχει αναφερθεί στην βιβλιογραφία για την αντιμετώπιση της παραισθητικής μηραλγίας. Οι παλμικές ραδιοσυχνότητες χρησιμοποιούν υψηλής συχνότητας εναλλασσόμενο ρεύμα με σκοπό την θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου [44]. Η θερμότητα που δημιουργείται από την υψηλή συχνότητα του ρεύματος προκαλεί στο νεύρο στόχο μη καταστρεπτική βλάβη γιατί δεν ξεπερνάει τους 42°C, αλλά ασκεί νευροτροποποιητική δράση, μειώνοντας την αγωγή των επώδυνων σημάτων σε σημαντικό βαθμό [44]. Η θεραπεία αυτή αποτελεί μία επείγουσα αντιμετώπιση της παραισθητικής μηραλγίας. Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες στην πρόσφατη βιβλιογραφία που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης τεχνικής παρά μόνο αναφορές περιστατικών [44-46].

Άλλη παρεμβατική μέθοδος αντιμετώπισης της παραισθητικής μηραλγίας είναι ο αποκλεισμός του

έξω μηροδερματικού νεύρου με λιδοκαίνη και κορτικοστεροειδή [47]. Σε μία μελέτη 20 ασθενών με παραισθητική μηραλγία επιβεβαιωμένη με ηλεκτρομυογραφικό έλεγχο (7 άνδρες και 14 γυναίκες, ηλικίας 23-66 ετών) έγινε αποκλεισμός νεύρου υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση [48]. Στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε η αναλογική κλίμακα πόνου (Pain Visual Analog Scale-VAS) και η κλίμακα ποιότητας ζωής με την Global Quality of Life (QOL).

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν σταδιακή υποχώρηση των συμπτωμάτων την πρώτη εβδομάδα μετά την έγχυση, σε 16 ασθενείς (80%), ενώ σε 4 ασθενείς έγινε επανάληψη της έγχυσης λόγω υποτροπής του πόνου (20%). Στους δύο μήνες επανεξέτασης παρατηρήθηκε πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων και σημαντική βελτίωση της κλίμακας QOL [48]. Η συγκεκριμένη τεχνική είναι ιδιαίτερα χρήσιμη και για τη διερεύνηση του ποσοστού των ασθενών που θα ανταποκριθούν ικανοποιητικά στην χειρουργική αποκατάσταση της παραισθητικής μηραλγίας. Επιπλέον, παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και σε άλλες μελέτες καθιστώντας και τις δύο παρεμβάσεις εναλλακτικές μορφές θεραπείας της παραισθητικής μηραλγίας [49,40]. Η επισκληρίδιος έγχυση με στεροειδή, σύμφωνα με άλλες μελέτες, μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα [51,52].

Χειρουργική

Η χειρουργική αντιμετώπιση της παραισθητικής μηραλγίας περιλαμβάνει την αποσυμπίεση ή την διατομή του νεύρου και γίνεται πάντα σε ασθενείς όπου η συντηρητική θεραπεία απέτυχε [51-54]. Σημεία επιτυχούς έκβασης της χειρουργικής επέμβασης θεωρούνται το θετικό σημείο Tinel, τα μη φυσιολογικά ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα και η άμεση ανακούφιση από τον πόνο μετά από αναισθητικό αποκλεισμό του έξω μηροδερματικού νεύρου.

Η νευρόλυση του έξω μηροδερματικού νεύρου και η εκτομή του είναι παρεμβάσεις οι οποίες χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις ασθενών όπου η συντηρητική θεραπεία απέτυχε. Η νευρόλυση του νεύρου έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα στον επανέλεγχο ασθενών στην τετραετία μετεγχειρητικά όπως και η εκτομή, ανεξάρτητα από την ολική απώλεια της αισθητικότητας του νεύρου μετεγχειρητικά [54-57]. Γενικότερα δεν υπάρχει ομοφωνία σε σχέση με την υπεροχή μίας εκ των δύο παρεμβάσεων [54].

Ο Emamhadi σε μία άλλη μελέτη, συνέκρινε τη νευρόλυση έναντι της εκτομής σε 14 ασθενείς με παραισθητική μηραλγία στους 18 μήνες μετεγχειρητικά. Στα αποτελέσματ της μελέτης παρατηρήθηκε πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων στην ομάδα των ασθενών (N=9) που υποβλήθηκαν σε διατομή του νεύρου ενώ στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε νευρόλυση (N=5) παρατηρήθηκε υποτροπή των συμπτωμάτων από τον πρώτο έως και τον ένατο μήνα [53]. Γενικά φαίνεται ότι η διατομή του νεύρου έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την νευρόλυση, ωστόσο, και οι δύο παρεμβάσεις είναι υπό διερεύνηση. Η επιτυχία της διατομής μπορεί να οφείλεται αφενός στην πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων και αφετέρου στην αποδοχή των μόνιμων διαταραχών της αισθητικότητας (π.χ. αιμωδίες) από τους ασθενείς [54]. Συνεπώς η νευρόλυση μπορεί να ανακουφίζει από τα συμπτώματα ωστόσο υπάρχει πιθανότητα υποτροπής [53]. Η νευρόλυση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί αρχικά ενώ η διατομή σε δεύτερο χρόνο σε περιπτώσεις ασθενών με βαριά βλάβη του νεύρου ή σε περιπτώσεις ασθενών με υποτροπή των συμπτωμάτων [53].

Συμπέρασμα

Η παραισθητική μηραλγία είναι γενικότερα μία αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση η πρόγνωση της οποία εξαρτάται από την αιτία. Το ακριβές ιατρικό ιστορικό και νευρολογική εξέταση αρκούν για να θέσουν την διάγνωση. Ο διαγνωστικός αποκλεισμός του έξω μηροδερματικού νεύρου και οι τοπικά παρεμβατικές θεραπείες είναι σκόπιμο να χρησιμοποιούνται αφού στο 25% των ασθενών μπορεί να υπάρχει ανατομική παραλλαγή του νεύρου.

Η θεραπεία εκλογής αρχικά είναι η συντηρητική θεραπεία. Σε επίμονες περιπτώσεις και επί αποτυχίας της συντηρητικής θεραπείας μπορεί να χρησιμοποιηθούν πιο παρεμβατικές θεραπείες. Η χειρουργική αντιμετώπιση έχει καλά αποτελέσματα σε χρόνιους ασθενείς εφόσον έχει γίνει σωστή επιλογή. Γενικότερα, σε πολλές περιπτώσεις ασθενών, η κατάλληλη εκπαίδευση σε συνδυασμό με τροποποίηση των δραστηριοτήτων έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή του χειρουργείου και άλλων παρεμβατικών θεραπειών.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis,
ATTIKON University Hospital, First Department of Orthopaedics,
1 Rimini Str, PC 12462, Haidari, Athens, Greece
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης,
Α' Ορθοπαιδική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ,
Ρίμινι 1, ΤΚ 12462, Χαϊδάρι, Αθήνα
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. van Slobbe AM, Bohnen AM, Bernsen RM, et al. Incidence rates and determinants in meralgia paresthetica in general practice. J Neurol 251(3):294-297.
2. Parisi TJ, Mandrekar J, Dyck PJ, et al. Meralgia paresthetica: relation to obesity, advanced age, and diabetes mellitus. Neurology 77(16):1538-42.
3. Harney D, Patijn J. Meralgia Paresthetica: Diagnosis and Management Strategies. Pain Med 8(8):669-677.
4. Martinez-Salio A, Moreno-Ramos T, Diaz-Sanchez M, et al. Meralgia paraesthetica: a report on a series of 140 cases. Rev Neurol 49(8):405-408.
5. Kho KH, Blijham PJ, Zwarts MJ. Meralgia paresthetica after strenuous exercise. Muscle Nerve 2005; 31(6):761-763.
6. Macgregor J, Moncur JA. Meralgia paraesthetica-a sports lesion in girl gymnasts. Br J Sports Med 1977; 11(1):16-19.
7. Szewczyk J, Hoffmann M, Kabelis J. Meralgia paraesthetica in a body-builder. SportverletzSportschaden. ;8(1):43-45.
8. Ulkar B, Yildiz Y, Kunduracioglu B. Meralgia paresthetica: a long-standing performance-limiting cause of anterior thigh pain in a soccer player. Am JSports Med 31(5):787-789.
9. Otoshi K, Itoh Y, Tsujino A, et al. Case report: meralgia paresthetica in a baseball pitcher. ClinOrthop Relat Res 466(9):2268-2270.
10. Majkrzak A, Johnston J, Kacey D, et al. Variability of the lateral femoral cutaneous nerve: An anatomic basis for planning safe surgical approaches. Clin Anat 23(3):304-311.
11. Uzel M, Akkin SM, Tanyeli E, et al. Relationships of the lateral femoral cutaneous nerve to bony landmarks. Clin Orthop Relat Res 469(9):2605- 11.
12. Aszmann OC, Dellon ES, Dellon AL. Anatomical course of the lateral femoral cutaneous nerve and its susceptibility to compression and injury. Plast Reconstr Surg 100(3):600-604.
13. Ropars M, Morandi X, Huten D, et al. Anatomical study of the lateral femoral cutaneous nerve with special reference to minimally invasive anterior approach for total hip replacement. Surg Radiol Anat 31(3):199-204.
14. Grossman MG, Ducey SA, Nadler SS, et al. Meralgia paresthetica: diagnosis and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2001; 9(5):336-344.
15. J, Mekhail N, Hayek S, Lataster A, van Kleef M, Van Zundert J. Paresthetica. Pain Pract 2011; 11(3):302-8.
16. Beltran LS, Bencardino J, Ghazikhanian V, Beltran J. Entrapment neuropathies III: lower limb.Semin Musculoskelet Radiol. 2010; 14(5):501-11.
17. Beresford HR. Meralgia paresthetica after seat-belt trauma. J Trauma 11(7):629-630.
18. Yoon TH, Kim JS, et al. Femoral neuropathy and meralgia paresthetica secondary to an iliacus hematoma. Ann Rehabil Med 36(2):273-277.
19. Goulding K, Beaule PE, Kim PR, et al. Incidence of lateral femoral cutaneous nerve neuropraxia after anterior approach hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 468(9):2397-2404.
20. Gupta A, Muzumdar D, Ramani PS. Meralgia paraesthetica following lumbar spine surgery: a study in 110 consecutive surgically treated cases. Neurol India 52(1):64-66.
21. Mirovsky Y, Neuwirth M. Injuries to the lateral femoral cutaneous nerve during spine surgery. Spine (Phila Pa 1976) 25(10):1266-1269.
22. Cho KT, Lee HJ. Prone position-related meralgia paresthetica after lumbar spinal surgery: a case report and review of the literature. J Korean Neurosurg Soc 44(6):392-395.
23. Yang SH, Wu CC, Chen PQ. Postoperative meralgia paresthetica after posterior spine surgery: incidence, risk factors, and clinical outcomes. Spine (Phila Pa1976) 30(18):E547-550.
24. Knight RQ, Schwaegler P, Hanscom D, et al. Direct lateral lumbar interbody fusion for

degenerative conditions: early complication profi le. J Spinal DisordTech 22(1):34-37.
25. Yamamoto T, Nagira K, Kurosaka M. Meralgia paresthetica occurring 40 years after iliac bone graft harvesting: case report. Neurosurgery 2001; 49(6):1455-1457.
26. Kavanagh D, Connolly S, Fleming F, et al. Meralgia paraesthetica following open appendicectomy. Ir Med J 98(6):183-185.
27. Polidori L, Magarelli M, Tramutoli R. Meralgia paresthetica as a complication of laparoscopic appendectomy. Surg Endosc 17(5):832.
28. Paul F, Zipp F. Bilateral meralgia paresthetica after cesarian section with epidural analgesia. J Peripher Nerv Syst 11(1):98-99.
29. Peters G, Larner AJ. Meralgia paresthetica following gynecologic and obstetric surgery. Int J Gynaecol Obstet 95(1):42-43.
30. Ivins GK. Meralgia paresthetica, the elusive diagnosis: clinical experience with 14 adult patients. Ann Surg 232(2):281-286.
31. Korkmaz N, Ozcakar L. Meralgia paresthetica in a policeman: the belt or the gun. Plast Reconstr Surg 2004; 114(4):1012-1013.
32. Paul F, Zipp F. Bilateral meralgia paresthetica after cesarian section with epidural analgesia. J Peripher Nerv Syst 11(1):98-99.
33. Kadel RE, Godbey WD, Davis BP. Conservative and chiropractic treatment of meralgia paresthetica: review and case report. J Manipulative Physiol Ther 1982; 5(2):73-78.
34. Kalichman L, Vered E, Volchek L. Relieving symptoms of meralgia paresthetica using Kinesio taping: a pilot study. Arch Phys Med Rehabil 2010; 91(7):1137-1139.
35. Kose O, Ozyurek S. Meralgia paresthetica due to fracture of anterior superior iliac spine in an adolescent. CJEM 11(6):514.
36. Kotler D. Meralgia paresthetica. Case report in policewoman. JAAPA 13(10):39-42, 47.
37. Skaggs CD, Winchester BA, Vianin M, et al. A manual therapy and exercise approach to meralgia paresthetica in pregnancy: a case report. J ChiroprMed 5(3):92-96.
38. Houle S. Chiropractic management of chronic idiopathic meralgia paresthetica: a case study. J Chiropr Med 11(1):36-41.
39. Kase K WJ, Kase T. Clinical Therapeutic Applications of the Kinesio Taping Method. nd ed. Tokyo, Japan: Ikai Co; 2003.
40. Aigner N, Aigner G, Fialka C, et al. Therapy of meralgia paresthetica with acupuncture. Two case reports. Schmerz 11(2):113-115.
41. Wang X-z, Zhu D-x. Treatment of 43 cases of lateral femoral cutaneous neuritis with pricking and cupping therapy. J of Acup and Tuina Sci 2009; 7(6):366-367.
42. Yang XY, Shi GX, Li QQ, et al. Characterization of deqi sensation and acupuncture effect. Evid Based Complement Alternat Med 2013; 2013:319734.
43. Moffet HH. How might acupuncture work? A systematic review of physiologic rationales from clinical trials. BMC Complement Altern Med 2006; 6:25.
44. Philip CN, Candido KD, Joseph NJ, et al. Successful treatment of meralgia paresthetica with pulsed radiofrequency of the lateral femoral cutaneous nerve. Pain Physician 2009; 12(5):881-885.
45. Fowler IM, Tucker AA, Mendez RJ. Treatment of meralgia paresthetica with ultrasound-guided pulsed radiofrequency ablation of the lateral femoral cutaneous nerve. Pain Pract 12(5):394-398.
46. Choi HJ, Choi SK, Kim TS, et al. Pulsed radiofrequency neuromodulation treatment on the lateral femoral cutaneous nerve for the treatment of meralgia paresthetica. J Korean Neurosurg Soc 2011; 50(2):151-153.
47. Khalil N, Nicotra A, Rakowicz W. Treatment for meralgia paraesthetica. Cochrane Database Syst Rev 2008(3):CD004159.
48. Tagliafico A, Serafini G, Lacelli F, et al. Ultrasoundguided treatment of meralgia paresthetica (lateral femoral cutaneous neuropathy): technical description and results of treatment in 20 consecutive patients. J Ultrasound Med 2011; 30(10):1341-1346.
49. Hurdle MF, Weingarten TN, Crisostomo RA, et al. Ultrasound-guided blockade of the lateral femoral cutaneous nerve: technical description and review of 10 cases. Arch Phys Med Rehabil 88(10):1362-1364.
50. Tumber PS, Bhatia A, Chan VW. Ultrasound-guided lateral femoral cutaneous nerve block for meralgia paresthetica. Anesth Analg 2008; 106(3):1021-1022.
51. Alberti O, Wickboldt J, Becker R. Suprainguinal

retroperitoneal approach for the successful surgical treatment of meralgia paresthetica. J Neurosurg 2009; 110(4):768-74.
52. van Eerten PV, Polder TW, Broere CA. Operative treatment of meralgia paresthetica: transection versus neurolysis. Neurosurgery 1995; 37(1):63-5.
53. Emamhadi M. Surgery for Meralgia Paresthetica: neurolysis versus nerve resection. Turk Neurosurg 2012; 22(6):758-62. [Medline].
54. de Ruiter GC, Wurzer JA, Kloet A. Decision making in the surgical treatment of meralgia paresthetica: neurolysis versus neurectomy. Acta Neurochir (Wien) 2012; 154(10):1765-72. [Medline].
55. Ducic I, Dellon AL, Taylor NS. Decompression of the lateral femoral cutaneous nerve in the treatment of meralgia paresthetica. J Reconstr Microsurg 2006; 22(2):113-118.
56. Siu TL, Chandran KN. Neurolysis for meralgia paresthetica: an operative series of 45 cases. SurgNeurol 63(1):19-23; discussion 23.
57. Son BC, Kim DR, Kim IS, et al. Neurolysis for meralgia paresthetica. J Korean Neurosurg Soc 2012; 51(6):363-366.

ΟΣΤΟΥΝ (2014) 25 (4): 200-213 Ανασκόπηση

Αναστολείς της πώρωσης των καταγμάτων

Φ. ΖΑΜΠΕΛΗ, Β. ΗΓΟΥΜΕΝΟΥ, Π. ΜΕΓΑΛΟΟΙΚΟΝΟΜΟΣ, Ι. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ, Χ. ΒΩΤΤΗΣ, Γ. ΠΑΝΑΓΟΠΟΥΛΟΣ, Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ

Α΄ Ορθοπαιδική Κλινική, ΑΤΤΙΚΟΝ Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα

Περίληψη

Η πώρωση του κατάγματος είναι μία σύνθετη, φυσιολογική διαδικασία επιδιόρθωσης κατά την οποία το οστό επιδιορθώνεται με σκοπό την μεταφορά μηχανικών φορτίων. Υπάρχουν δύο διαδικασίες επιδιόρθωσης: η άμεση (πρωτογενής) πώρωση και η έμμεση (δευτερογενής). Στην πλειοψηφία των καταγμάτων η πώρωση είναι δευτερογενής. Σε αυτό το άρθρο γίνεται μία ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας που αφορά στους κύριους κλινικούς παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να αναστείλουν τη διαδικασία πώρωσης των καταγμάτων. Εξετάζονται παράγοντες που έχουν να κάνουν με τον ασθενή (φύλο και ηλικία) και με τυχόν συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αναιμία, οι διαταραχές στη θρέψη, η περιφερική αγγειοπάθεια και ο υποθυρεοειδισμός. Εξετάζονται επίσης φαρμακευτικές και άλλες ουσίες. Τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα, τα στεροειδή, κάποια αντιβιοτικά και τα αντιπηκτικά φαίνεται να αναστέλλουν τη διαδικασία της πώρωσης, ενώ κάποια άλλα όπως οι στατίνες και η δοξυκυκλίνη μπορεί να έχουν και επικουρικό ρόλο στη διαδικασία αυτή. Το κάπνισμα (με την νικοτίνη να έχει αμφιλεγόμενο ρόλο) και ο αλκοολισμός φαίνεται να έχουν αρνητικές συνέπειες, ενώ τέλος πολύ μεγάλη σημασία θα πρέπει να δίνεται από τον θεράποντα και στον τρόπο αντιμετώπισης του κατάγματος καθώς είτε διεγχειρητικά (μεγάλες αποκολλήσεις περιοστέου) είτε μετεγχειρητικά είτε και στη συντηρητική αντιμετώπιση μπορεί να δημιουργηθούν συνθήκες αρνητικές για την πώρωση του κατάγματος. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να τα έχει όλα αυτά κατά νου, προκειμένου όχι μόνο να διευκολύνεται στο καθημερινό του έργο, αλλά και ο ασθενής να λαμβάνει την καλύτερη δυνατή θεραπεία με τις κατά το δυνατόν λιγότερες επιπλοκές.

Λέξεις κλειδιά: Κατάγματα, Πώρωση, Στεροειδή, Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, Νικοτίνη

Inhibitors of bone healing

F. ZAMPELI, V. IGOUMENOU, P. MEGALOIKONOMOS, I. GALANOPOULOS, C. VOTTIS, G. PANAGOPOULOS, A.F. MAVROGENIS

First Department of Orthopaedics, ATTIKON University Hospital, Athens

Summary

Fracture healing is a complex, unique physiological process of repair in which bone heals for the purpose of transferring mechanical loads. There are two mechanisms for bone healing: the direct (primary) bone healing and the indirect (secondary). The majority of fractures unite by secondary bone healing. This paper reviews the current literature concerning the main clinical factors which can impair the healing of fractures. There are factors discussed relating to the patient (age and gender) or any co-morbidities, such as diabetes mellitus, anaemia, malnutrition, peripheral vascular disease and hypothyroidism. Medications and other drugs are also discussed. NSAID's, corticosteroids, some antibiotics and anticoagulant drugs are suggested to inhibit the fracture healing, while statins and doxycycline may assist this process. Smoking (with nicotine's controversial role) and alcohol seem to play a significant role as inhibitors of the normal bone healing. However, the physician should not only be aware of the above mentioned factors, but also great attention should be paid on the fracture management as intraoperative (i.e. periosteal stripping) or postoperative maneuvers as well as conservative management may create a negative environment for the bone to heal. Concluding, clinicians should have these in mind, because not only they may facilitate themselves in their daily routine, but also because patients may receive a better treatment with the less possible complications.

Keywords: Fractures, Bone healing, Steroids, Non-steroid anti-inflammatory, Nicotine

Εισαγωγή

Η πώρωση του κατάγματος είναι μία σύνθετη, φυσιολογική διαδικασία επιδιόρθωσης κατά την οποία το οστό επιδιορθώνεται με σκοπό την μεταφορά μηχανικών φορτίων [1]. Στην πλειοψηφία των καταγμάτων η πώρωση είναι δευτερογενής. Αυτό επιτυγχάνεται σε 5 στάδια, όπως έχει περιγραφεί από τον McKibbin [2], τα οποία είναι ο σχηματισμός αιματώματος, η φλεγμονή, ο σχηματισμός μαλακού και έπειτα σκληρού πώρου, και τελικά η ανακατασκευή του οστού. Διάφοροι παράγοντες ή παθολογικές διεργασίες μπορεί να επηρεάσουν ένα ή και περισσότερα από αυτά τα στάδια της πώρωσης. Η πρωτογενής πώρωση μπορεί να πραγματοποιηθεί όταν υπάρχει σταθερή εσωτερική οστεοσύνθεση. Συνίσταται στους διατιτραίνοτες κώνους (οστεοκλάστες σε σηραγγώδεις σχηματισμούς ακολουθούμενοι από οστεοβλάστες που σχηματίζουν νέο οστούν) που αναπτύσσονται κατά μήκος της καταγματικής εστίας με τρόπο παρόμοιο με αυτό της φυσιολογικής οστικής ανακατασκευής. Και οι δύο τύποι πώρωσης επάγονται από μία σειρά διακριτών κυτταρικών απαντήσεων (οδών) οι οποίες είναι υπό τον έλεγχο συγκεκριμένων παρακρινών και αυτοκρινών ενδοκυττάριων οδών και θεωρούνται ως μία καλά ενορχηστρωμένη σειρά βιολογικών ακολουθιών. Ωστόσο πολλοί παράγοντες μπορεί να διακόψουν τη φυσιολογική ροή αυτής της βιολογικής ακολουθίας γεγονότων.

Άνω του ενός εκατομμυρίου κατάγματα συμβαίνουν κάθε χρόνο στο Ηνωμένο Βασίλειο, από τα οποία το 5 έως 10% εμφανίζει κάποια επιπλοκή στην πώρωση [3]. Καθώς ο πληθυσμός των ηλικιωμένων αυξάνεται, κατάγματα ευθραστότητας, όπως αυτά του αυχένα του μηριαίου, εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα και ως εκ τούτου αυξάνεται ο αριθμός των καταγμάτων που εμφανίζουν δυσκολία στην πώρωση [4]. Είναι απαραίτητο για τον χειρουργό να γνωρίζει τους παράγοντες που δρουν ανασταλτικά στην οστική πώρωση έτσι ώστε αυτοί να περιορίζονται. Το άρθρο αυτό αποτελεί μια ανασκόπηση: 1) των παραγόντων αυτών που σχετίζονται με τον ασθενή καθ΄ αυτόν ως «ξενιστή» όπως είναι η ηλικία, οι συνυπάρχουσες παθήσεις και φαρμακευτικοί παράγοντες, και 2) των παραγόντων που σχετίζονται με την θεραπεία που εφαρμόζεται.

Ο ασθενής ως «ξενιστής»

Ηλικία και φύλο: Δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο φύλο του ασθενούς και στην καθυστερημένη πώρωση ή στην ψευδάρθρωση, αν και προβλήματα στην πώρωση εμφανίζονται συνηθέστερα στους άνδρες καθώς αυτοί εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση καταγμάτων υψηλής ενέργειας. Ο ταχύτερος ρυθμός πώρωσης στα κατάγματα των παιδιών έχει αποδοθεί στο μεγαλύτερο υποπεριοστικό αιμάτωμα και το παχύτερο περιόστεο που συμβάλλουν στον ταχύτερο σχηματισμό πώρου [5]. Η φυσιολογική διαδικασία σκελετικής ωρίμανσης στα οστά των παιδιών [6] εξασφαλίζει ένα οστεογενετικό περιβάλλον στο οποίο πολλές από τις διαδικασίες που επάγουν την πώρωση βρίσκονται ήδη εν εξελίξει κατά τη διάρκεια που επισυμβαίνει ένα κάταγμα. Σε ασθενείς μετά την ηλικία σκελετικής ωρίμανσης, η αυξανόμενη ηλικία πιθανόν επηρεάζει τη διαδικασία πώρωσης [7]. Μελέτες σχετικά με την πώρωση καταγμάτων σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων έχουν δείξει πως ο σχηματισμός χόνδρου και οστού, καθώς και η απορρόφηση του χόνδρου επιβραδύνονται στα γηραιότερα πειραματόζωα [8]. Στις μελέτες αυτές υπήρχαν ενδείξεις πως η έκκριση μεταλλικών στοιχείων στον πώρο ήταν μειωμένη στα γηραιότερα πειραματόζωα [9,10]. Μία πρόσφατη έρευνα με πειραματικά μοντέλα αρουραίων έδειξε διαφορές σχετιζόμενες με την ηλικία στην πώρωση των καταγμάτων [11]. Αυτές αφορούσαν σε καθυστέρηση της έναρξης της περιοστικής αντίδρασης, καθυστέρηση στην έναρξη κυτταρικής διαφοροποίησης, ελαττωμένο σχηματισμό οστού, καθυστέρηση στην αγγειογενετική διήθηση του χόνδρου, παρατεταμένη περίοδο ενδοχόνδριας οστεοποίησης, και διαταραγμένη οστική ανακατασκευή. Όπως σημειώθηκε αυτή η μείωση στην ικανότητα πώρωσης συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του πειραματόζωου. Στους ηλικιωμένους ασθενείς οι Street και συνεργάτες [12] βρήκαν πως η αγγειογένεση στην εστία του κατάγματος και η απάντηση των αυξητικών παραγόντων στο κάταγμα διατηρούνταν. Εντούτοις οι Robisnon και συνεργάτες [13] ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο ψευδάρθρωσης σε κατάγματα κλείδας σε συνάρτηση με την αύξηση της ηλικίας, και οι Parker και συν [14] ανέφεραν πως η ηλικία είναι προγνωστική της πιθανότητας ψευδάρθρωσης μετά από εσωτερική οστεοσύνθεση ενδοθυλακικών καταγμάτων του αυχένα του μηριαίου.

Υπάρχουν ενδείξεις πως η αυξημένη ηλικία είναι παράγοντας που δρα ανασταλτικά στην διαδικασία πώρωσης του κατάγματος. Εκτός από την καθυστέρηση στη διαδικασία πώρωσης, πολλά από τα προβλή-

ματα που εμφανίζονται στους ηλικιωμένους ασθενείς αποδίδονται και στις δυσκολίες προκειμένου να επιτευχθεί και να διατηρηθεί η οστεοσύνθεση στα αδύναμα και οστεοπωρωτικά οστικά τεμάχια για χρονικό διάστημα ικανό για την επίτευξη της πώρωσης.

Συνυπάρχουσες παθήσεις

Σακχαρώδης διαβήτης: Η επίδραση του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) στην οστική πώρωση έχει μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων. ΣΔ μπορεί να προκληθεί σε αρουραίους με χρήση στρεπτοζοτοσίνης με την οποία δηλητηριάζονται τα παγκρεατικά νησίδια προκαλώντας έτσι εξάλειψη της παραγωγής ινσουλίνης [15], και στους BioBreeding/Ottawa Karlsburg αρουραίους οι οποίοι εμφανίζουν ΣΔ αυτοάνοσης αιτιολογίας [16]. Μια μελέτη με αρουραίους με ΣΔ επαγόμενο από στρεπτοζοτοσίνη έδειξε πως μετά από 2 εβδομάδες πώρωσης, ο καταγματικός πώρος για τα διαβητικά πειραματόζωα εμφάνιζε 29% ελάττωση της διατατικής αντοχής και 50% μείωση της ακαμψίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου [17]. Στην ίδια μελέτη, η κοόρτη των πειραματόζωων με διαβήτη που θεραπεύθηκε με ινσουλίνη εμφάνισε διατατική αντοχή και ακαμψία πώρου όμοια με της ομάδας ελέγχου τη δεύτερη εβδομάδα πώρωσης. Αποδείχθηκε επίσης πως ανάμεσα στην 4^{η} και 11^{η} ημέρα της διαδικασίας πώρωσης υπάρχει ελάττωση 50-55% στην περιεκτικότητα του πώρου σε κολλαγόνο καθώς και ελάττωση 40% του DNA, ο οποίος είναι δείκτης της κυτταροβρίθειας του πώρου, στα πειραματόζωα με αθεράπευτο ΣΔ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με ευρήματα άλλων μελετών που ανέδειξαν ελαττωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ελαττωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα, καθώς και ελαττωμένη σύνθεση και περιεκτικότητα κολλαγόνου σε διαβητικά πειραματόζωα συγκριτικά με ομάδα ελέγχου [18-20]. Έχει αποδειχθεί σε εμβιομηχανικές μελέτες πως αυτές οι διαταραγμένες ιστικές ιδιότητες σχετίζονται με ελαττωμένη αντοχή και ακαμψία του νεοσχηματισθέντος οστού κατά την διαδικασία πώρωσης σε διαβητικά πειραματόζωα [21]. Ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος ήταν σημαντικός παράγοντας για την αποκατάσταση της διαδικασίας της πώρωσης στα φυσιολογικά επίπεδα όμοια με αυτά της ομάδας ελέγχου. Ορισμένες από τις επιδράσεις του ΣΔ στην οστική ανακατασκευή μετά από κάταγμα σχετίζονται με την αναστολή αυξητικών παραγόντων, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός. Έχει διατυπωθεί η θεωρία πως στον ΣΔ υπάρχει μείωση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στα πρώιμα στάδια της πώρωσης σαν αποτέλεσμα της ελαττωμένης έκφρασης του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια (platelet-derived growth factor, PDGF) [22]. Έχει επίσης αποδειχθεί πως τα επίπεδα και άλλων αυξητικών παραγόντων (IGF-1, VEGF, TEGF-β) είναι σημαντικά ελαττωμένα σε διαβητικά πειραματόζωα [23]. Οι μελέτες αυτές επίσης ανέδειξαν πως η τοπική χορήγηση πλάσματος εμπλουτισμένου με αιμοπετάλια (platelet-rich plasma) στα πρώιμα στάδια αποκατέστησε στο φυσιολογικό τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη χονδρογένεση στα πρώιμα στάδια, ενώ βελτίωσε μερικώς την μηχανική αντοχή στα απώτερα στάδια της οστικής ανακατασκευής. Αποδείχθηκε τέλος πως η άμεση χορήγηση ινσουλίνης στη θέση του κατάγματος σε διαβητικά πειραματόζωα αποκαθιστούσε την πώρωση στο φυσιολογικό, ενισχύοντας έτσι την άποψη για άμεση επίδραση της κυκλοφορούσης ινσουλίνης στην διαδικασία οστικής πώρωσης [24].

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση καθυστερημένης πώρωσης και ψευδάρθρωσης, καθώς και διπλασιασμό του χρόνου για οστική πώρωση σε ασθενείς με ΣΔ συγκριτικά με ομάδα ελέγχου [25-27].

Το σημείο-κλειδί για τη θεραπεία των καταγμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι ο κατάλληλος έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης αίματος, το οποίο θα ελαχιστοποιήσει τις επιπλοκές που σχετίζονται με την καθυστερημένη πώρωση του κατάγματος [28].

Αναιμία: Μελέτες με πειραματόζωα πάσχοντα από αναιμία από ανεπάρκεια σιδήρου έχουν δείξει σημαντικές διαταραχές στην οστική πώρωση, με προεξάρχουσες την μείωση στον ρυθμό της πώρωσης και την απώλεια ικανοποιητικής αντοχής του πώρου, ενώ σημαντικό εύρημα είναι και η φτωχή επιμετάλλωση του πώρου. Οι διαταραχές αυτές έχουν αποδοθεί στην ελάττωση της μερικής τάσης οξυγόνου και την ανεπάρκεια σιδήρου, στοιχείο που είναι υπεύθυνο για την σωστή λειτουργία του συστήματος μεταφοράς ηλεκτρονίων ενδοκυτταρικά καθώς και για την υδροξυλίωση της προλίνης κατά το σχηματισμό του κολλαγόνου [29,30]. Διαταραχή στην επούλωση τραύματος μαλακών μορίων έχει επίσης παρατηρηθεί δευτεροπαθώς λόγω αναιμίας οφειλόμενης σε απώλεια αίματος και μη διατήρησης του όγκου αίματος. Αυτό έχει αποδειχθεί για τα μαλακά μόρια όπου η διαταραχή

της επούλωσης είναι αποτέλεσμα της διαταραχής της παροχής οξυγόνου στο τραύμα [31]. Ομοίως, μελέτες σε πειραματόζωα απέδειξαν αναστολή στην πώρωση του κατάγματος σε συνθήκες υποογκαιμίας, η οποία αποδίδεται στη διαταραχή της οξυγόνωσης στο σημείο του κατάγματος. Αυτοί οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι η υπογκαιμία που σχετίζεται με την αναιμία καθυστερούσε την πώρωση, ωστόσο σε νορμογκαιμική αναιμία δεν υπήρχε τέτοια παρενέργεια, υποθέτοντας έτσι ότι προσοχή πρέπει να δίνεται στην επαρκή ενυδάτωση του τραυματία και ότι οι μεταγγίσεις αίματος δεν είναι απαραίτητες για διατήρηση της φυσιολογικής πώρωσης [32]. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα φαίνεται πως στην οξεία φάση η αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου υγρών είναι σημαντική για να εξελιχθεί φυσιολογικά η διαδικασία οστικής επιδιόρθωσης, ενώ η διόρθωση της χρόνιας ανεπάρκειας σιδήρου είναι αναγκαία για να ελαττώσει τις πιθανότητες ψευδάρθρωσης.

Διαταραχές της θρέψης: Οι διατροφικές και μεταβολικές ανάγκες αυξάνουν κατά τη διάρκεια της οστικής πώρωσης [33]. Σε μία μελέτη με πειραματόζωα, η ανεπάρκεια βιταμίνης Β6 προκάλεσε σημαντική καθυστέρηση στην ωρίμανση του πώρου [34]. Η βιταμίνη C έχει επίσης σημαντικό ρόλο ιδίως στην εξασφάλιση των διαφορετικών λειτουργιών των οστεοβλαστών, συμπεριλαμβανομένης της δράσης τους στην οστική επιδιόρθωση [35], ενώ άλλοι ερευνητές έχουν αποδείξει πως η χορήγηση βιταμίνης C σε μοντέλα πειραματόζωων επιταχύνει την οστική πώρωση [36]. Οι Einhorn και συν [37] τόνισαν την σημασία των πρωτεϊνών, του ασβεστίου, του φωσφόρου και της βιταμίνης D στην οστική πώρωση σε μοντέλο πειραματόζωων. Ανεπάρκεια σε κάποιο από αυτά τα συστατικά στη διατροφή οδήγησε σε αναστολή της πώρωσης όπως προσδιορίστηκε με εμβιομηχανικές και ιστολογικές παραμέτρους στο μηριαίο οστό αρουραίων [37]. Μία άλλη μελέτη στην οποία τα πειραματόζωα υποβλήθηκαν σε μειωμένη πρόσληψη πρωτεϊνών πριν από πρόκληση κατάγματος κνήμης έδειξε την ωφέλιμη επίδραση της επαρκούς πρωτεϊνικής πρόσληψης στην πώρωση του κατάγματος [38]. Σε μία πιο πρόσφατη μελέτη με πειραματόζωα αποδείχθηκε πως η αύξηση της βιταμίνης C στη διατροφή βελτίωσε την πώρωση του κατάγματος όπως προσδιορίστηκε με βάση εμβιομηχανικές και ιστολογικές παραμέτρους [39].

Σε κλινικές μελέτες αποδείχθηκε πως επίπεδα αλβουμίνης αίματος <3.5 g/dl ήταν προγνωστική παρατεταμένης νοσηλείας και ενδονοσοκομειακής θνητότητας μετά από κάταγμα. Ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης είχαν 4.6 φορές λιγότερες πιθανότητες για επάνοδο στα προ του κατάγματος επίπεδα ανεξαρτησίας και αυτοεξυπηρέτησής τους σε δραστηριότητες της καθημερινότητας [40]. Μία επιδημιολογική μελέτη έδειξε πως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κάταγμα ισχίου εμφάνιζαν ταυτοχρόνως ανεπάρκεια βιταμίνης D, η οποία εύκολα θεραπευόταν με εξωγενή χορήγηση [41]. Παρόλο που η πλειονότητα των ασθενών που θεραπεύονται για κατάγματα έχουν μειωμένες πιθανότητες να πάσχουν από κάποια διατροφική ανεπάρκεια, υπάρχει μία σημαντική μειονότητα, κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες όπου εμφανίζονται συχνά κατάγματα ευθραυστότητας, που εμφανίζει σχετικές διατροφικές ανεπάρκειες. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για το διαιτητικό τους προφίλ, καθώς είναι ξεκάθαρο πως διατροφικά συστατικά, όπως το ασβέστιο, ο φώσφορος, οι βιταμίνες C και D και τα επίπεδα πρωτεϊνών, πρέπει να βρίσκονται στο βέλτιστο επίπεδο ώστε να ευοδώνεται ικανοποιητικά η πώρωση του κατάγματος.

Περιφερική αγγειοπάθεια: Η περιφερική αγγειοπάθεια επηρεάζει αρνητικά την αιματική παροχή στους ιστούς συμπεριλαμβανομένων των οστών και των μαλακών μορίων που τα περικλείουν. Αυτό επηρεάζει την παροχή οξυγόνου, φλεγμονωδών κυττάρων και θρεπτικών συστατικών στην εστία του κατάγματος. Αποτέλεσμα είναι η παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα (CO_2) και άλλων μεταβολιτών που καθιστούν το τοπικό περιβάλλον οξειδωτικό. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων ενδέχεται να είναι καταστρεπτικός για την πώρωση του κατάγματος. Παρόλο που η σχέση ανάμεσα στην περιφερική αγγειοπάθεια και την εμφάνιση ψευδάρθρωσης δεν έχει διερευνηθεί άμεσα, σχετική έρευνα στα κατάγματα κνήμης έχει αναδείξει πως τα κατάγματα που συνοδεύονταν από τραυματισμό της οπίσθιας κνημιαίας αρτηρίας έχουν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ψευδάρθρωσης και εμφάνιζαν ικανοποιητική πώρωση σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σύγκριση με τα κατάγματα που δεν συνοδεύονταν από αγγειακό τραυματισμό [42]. Τα αποτελέσματα καταγμάτων κνήμης που συνοδεύονται από αγγειακή βλάβη είναι χειρότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι έχουν αυξημένες πιθανότητες να ακρωτηριαστούν. Τραυματισμός σε ένα ή δύο από τα τρία μεγάλα αγγεία της κνήμης σχετίζεται με 46% επίπτω-

ση καθυστερημένης πώρωσης σε αντίθεση με 16% σε κατάγματα χωρίς αγγειακή κάκωση [43].

Σε ασθενείς με μειωμένη αιματική ροή ή πλήρη έλλειψη ψηλαφητών σφίξεων περιφερικά ή συμπτώματα απόφραξης σε κατεαγός άκρο, κρίνεται απαραίτητη η αγγειακή εκτίμηση του σκέλους.

Υποθυρεοειδισμός: Η επίδραση της ανεπάρκειας θυροξίνης έχει διερευνηθεί σε μοντέλα πειραματόζωων με αρουραίους για την πώρωσης κατάγματος, όπου χρησιμοποιήθηκε μεθιμαζόλη για να ανασταλεί η λειτουργία του θυρεοειδούς [44]. Στο μοντέλο αυτό αποδείχθηκε πως ο υποθυρεοειδισμός αναστέλλει την ενδοχόνδρια οστεοποίηση, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της πώρωσης. Θεραπεία με L-θυροξίνη οδήγησε σε αποκατάσταση της διαδικασίας στα φυσιολογικά επίπεδα. Το συμπέρασμα της μελέτης αυτής ήταν πως ο υποθυρεοειδισμός αναστέλλει τη δευτερογενή οστική πώρωση, παρόλο που η πρωτογενής οστική πώρωση φαίνεται πως δεν επηρεάζεται. Αυτό έχει κλινική σημασία καθώς είναι γνωστό πως υπάρχει μεγάλο ποσοστό αδιάγνωστου υποθυρεοειδισμού, με επιπολασμό άνω του 50/1000 στο συνολικό πληθυσμό [45].

Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει αν ο ασθενής πάσχει από υποθυρεοειδισμό, καθώς αυτό ενδέχεται να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για ψευδάρθρωση, ιδιαίτερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μεγάλης ηλικίας.

Συνταγογραφούμενα φάρμακα

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη: Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ΜΣΑΦ (non-steroidal anti-inflammattory drugs, NSAIDs) αναστέλλουν τη δράση της κυκλοοξυγενάσης (cyclooxygenase, COX) και χρησιμοποιούνται ευρέως στη συντηρητική αγωγή της αρθρίτιδας, στη μετεγχειρητική αναλγησία καθώς και στην ανακούφιση από το οξύ μυοσκελετικό άλγος. Ο τρόπος δράσης τους είναι η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλαδινών. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντιφατικές ενδείξεις σχετικά με την επίδρασή τους στην πώρωση του κατάγματος. Μία πρόσφατη ανασκόπηση ανέδειξε πως ενώ κάποιες μελέτες με πειραματόζωα υποστηρίζουν πως τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την πώρωση του κατάγματος, άλλες μελέτες δεν το αποδεικνύουν [46]. Οι Simon και συν [47] απέδειξαν πως υπάρχει σημαντική μείωση του ρυθμού πώρωσης μετά από κατάγματα μακρών οστών σε μοντέλα πειραματόζωων στα οποία είχε αφαιρεθεί το γονίδιο COX-2, καθώς και σε άλλα όπου είχε γίνει θεραπεία με εκλεκτικά COX-2 ΜΣΑΦ, όπως σελεκοξίμπη και ροφεκοξίμπη. Οι ιστολογικές τους παρατηρήσεις έδειξαν πως η COX-2 είναι απαραίτητη για την φυσιολογική ενδοχόνδρια οστεοποίηση κατά τη διαδικασία πώρωσης αλλά αποδείχθηκε πως δεν ήταν απαραίτητη για την εμβρυονική σκελετική ανάπτυξη καθώς γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα με ανεπάρκεια του γονιδίου της COX-2 εμφάνιζαν φυσιολογικό σκελετό. Άλλη μελέτη με μοντέλα πειραματόζωων με αρουραίους δεν απέδειξε σημαντική επίδραση των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης, αποτέλεσμα που όμως ενδέχεται να σχετίζεται με τη δοσολογία και τον ταχύ πρώτο μεταβολισμό στο ήπαρ αρρένων αρουραίων [48]. Μελέτες σχετικές με την μοριακή οδό δράσης των προσταγλαδινών έχουν αποδείξει πως η προσταγλαδίνη Ε2 ελέγχει την έκφραση των δύο οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών BMP-2 και BMP-7 [49,50]. Μία μεγάλη μελέτη σε μοντέλο πειραματόζωων όπου εξετάστηκε ο εκλεκτικός αναστολέας της COX-2 ροφεκοξίμπη, έδειξε ανασταλτική δράση στην πώρωση του κατάγματος καθώς και σημαντική αρνητική επίδραση στην αιματική ροή δια του κατάγματος, υποδεικνύοντας πως η επίδραση της ροφεκοξίμπης στην πώρωση μπορεί να οφείλεται σε αναστολή της αγγειογένεσης [51].

Στην κλινική πράξη, υπάρχουν ενδείξεις για τη χρήση των ΜΣΑΦ στην αναστολή του σχηματισμού έκτοπης οστεοποίησης μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου [52]. Σε μία καλά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη όπου εξετάστηκε ο ρόλος της ινδομεθακίνης στην αναστολή δημιουργίας έκτοπης οστεοποίησης μετά από χειρουργική αντιμετώπιση καταγμάτων κοτύλης, οι συγγραφείς μελέτησαν την επίπτωση ψευδάρθρωσης σε κατάγματα μακρών οστών που είχαν συμβεί κατά τον ίδιο τραυματισμό. Υπήρξε σημαντική αύξηση στο ποσοστό ψευδάρθρωσης στους ασθενείς που έλαβαν ινδομεθακίνη σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μονήρη προφυλακτική ακτινοθεραπεία στο ισχίο ή αυτούς που δεν έλαβαν καμία θεραπεία [53]. Μία αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με κατάγματα μηριαίου οστού έδειξε σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην εμφάνιση ψευδάρθρωσης ή καθυστερημένης πώρωσης και την χρήση ΜΣΑΦ μετά την κάκωση [54]. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 και τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ φαίνεται πως εμφανίζουν ανασταλτική δράση στον σχηματισμό οστού στον άνθρωπο.

Οι υπάρχουσες πληροφορίες συνηγορούν υπέρ της αποφυγής χρήσης των ουσιών αυτών κατά τη διάρκεια της οστικής πώρωσης.

Κορτικοστεροειδή: Για κάποιους ασθενείς η θεραπεία με κορτικοστεροειδή είναι απαραίτητη για να γίνεται ανεκτή η καθημερινότητα. Ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα, άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και ασθενείς μετά από μεταμόσχευση συχνά χρήζουν μακροχρόνιας λήψης στεροειδών. Τα κορτικοστεροειδή είναι ουσίες με ανοσοκατασταλτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Συνεπώς προκαλούν και ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως όταν χορηγούνται σε ενδιάμεσες και μεγάλες δόσεις για περισσότερες από 7 συνεχείς ημέρες. Η παρατεταμένη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών προκαλεί οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σαν αποτέλεσμα της ανασταλτικής δράσης που ασκούν στην παραγωγή των IGF-1 και TGF-β [55]. Εντούτοις, παρά τις γνωστές αυτές επιδράσεις στο οστικό μεταβολισμό, λίγες μελέτες έχουν μελετήσει ειδικά την επίδραση των κορτικοστεροειδών στην πώρωση του κατάγματος. Οι Waters και συν [56] έδειξαν πως η παρατεταμένη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε μοντέλα πειραματόζωων που εμφάνιζαν οστικό έλλειμμα μακρών οστών ικανό να πωρωθεί αυτόματα εμφάνιζαν 85% ποσοστά ψευδάρθρωσης σε σύγκριση με 18% στην ομάδα ελέγχου. Μία άλλη μελέτη που διερεύνησε την επίδραση της βραχύχρονης επίδρασης πρεδνιζολόνης σε αρουραίους έδειξε πως δεν υπάρχει ανασταλτική επίδραση στην πώρωση του κατάγματος [57], επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης που διερεύνησε τα αποτελέσματα βραχύχρονης χορήγησης μεθυλπρεδνιζολόνης σε αρουραίους [58].

Συμπερασματικά αποδεικνύεται πως η μακρόχρονη θεραπεία με στεροειδή είναι επιβλαβής για την πώρωση του κατάγματος. Συχνά όμως δεν υπάρχει θεραπευτικό υποκατάστατο για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με στεροειδή. Η πώρωση του κατάγματος σε αυτές τις περιπτώσεις θα συνεχίσει να αποτελεί ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα, εκτός και αν βρεθεί κάποιος τοπικός ή συστηματικός παράγοντας που να δύναται να αντισταθμίσει την ανασταλτική αυτή επίδραση των κορτικοστεροειδών. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να θεωρείται μεγαλύτερη η χρονική διάρκεια που απαιτείται για την πώρωση του κατάγματος σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ ο χειρουργός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν του αυτόν τον παρατεταμένο χρόνο πώρωσης στην απόφασή του για την κατάλληλη μέθοδο σταθεροποίησης του κατάγματος.

Στατίνες: Οι αναστολείς της 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλικής συνενζύμου Α (HMG-CoA) αναγωγάσης (στατίνες) χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας και έχει αποδειχθεί πως μειώνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Έχει αποδειχθεί πως οι στατίνες αυξάνουν την mRNA έκφραση της πρωτεΐνης BMP-2 και του κολλαγόνου τύπου 2, όπως και τη σύνθεση των πρωτεογλυκανών από τα εμβρυικά χονδροκύτταρα αρουραίων στην πρώιμη φάση της θεραπείας με στατίνες [59]. Το συνολικό αποτέλεσμα αντιπροσωπεύει μια αναβολική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό. Μια μελέτη με κυτταρικές καλλιέργειες από αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα από το μυελό των οστών, όπως αυτά που θα ενεργοποιούνταν στη θέση πώρωσης του κατάγματος, έδειξε πως οι στατίνες δεν αυξάνουν σημαντικά την επιμετάλλωση του πώρου, τη δράση της αλκαλικής φωσφατάσης ή την παραγωγή της οστεοκαλσίνης [60]. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν πως οι στατίνες δεν αυξάνουν την παραγωγή οστού από τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα του οστικού μυελού. Ωστόσο, άλλες in vitro μελέτες έχουν δείξει βελτίωση στο σχηματισμό οστού σε αρουραίους που θεραπεύονταν με στατίνες. Οι Skoglund και συν [61] έδειξαν πως υπάρχει σημαντική βελτίωση της πώρωσης του κατάγματος σε μοντέλα ποντικών, με ισχύ του κατάγματος κατά 63% αυξημένη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου σε 14 ημέρες. Αυτό υποστηρίχθηκε και από μελέτη που έδειξε βελτιωμένη πώρωση ελλειμμάτων στο κροταφικό οστό σε μοντέλο κουνελιών όπου χρησιμοποιήθηκε κολλαγόνο εμποτισμένο με στατίνες [62]. Πρόσφατη μελέτη από τους Gutierrez και συν [63] έδειξε πως η διαδερμική χρήση λοβαστατίνης βελτιώνει το σχηματισμό πώρου και τη μηχανική ισχύ σε κατάγματα μηριαίου σε μοντέλα αρουραίων με τρόπο όμοιο με αυτόν που παρατηρείται μετά από θεραπεία με BMP-2. Ωστόσο μελέτη σε οστεοπενικά πειραματόζωα, μετά την αφαίρεση ωοθηκών, έδειξε σημαντική διαταραχή των μηχανικών ιδιοτήτων, ιδιαίτερα στα όψιμα στάδια της οστικής πώρωσης [64].

Σε μία ανασκόπηση των in vivo κλινικών μελετών [65] βρέθηκε πως στις περισσότερες μελέτες η χρήση στατίνης σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο κατάγματος, ειδικότερα στο ισχίο, ακόμα και μετά την εξάλειψη πιθανών συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία,

το σωματικό βάρος και η ταυτόχρονη χρήση άλλης φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν διερευνήσει ειδικά την επίδραση των στατινών στην πώρωση των οστών στον άνθρωπο, και ως εκ τούτου είναι ακόμα ασαφές ποια είναι η τυχόν επίδραση των στατινών στη διαδικασία αυτή.

Συνήθειες ζωής

Κάπνισμα: Έχει αποδειχθεί πως το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά την οστική πυκνότητα, την πρόγνωση της νόσου από κήλη μεσοσπονδυλίου δίσκου στην οσφυϊκή χώρα, το ποσοστό εμφάνισης καταγμάτων ισχίου [66], και την δυναμική της επούλωσης μαλακών μορίων και οστών [67]. Το κάπνισμα είναι επίσης σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αθηρωματική νόσο των στεφανιαίων αγγείων και των μεγάλων και μεσαίων αρτηριών των άκρων. Μία ανασκόπηση μελετών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του καπνίσματος στην διαδικασία πώρωσης [67] έδειξε πως υπάρχουν διάφορες υποθέσεις σχετικά με τον πιθανό τρόπο δράσης: μειωμένη αιματική παροχή, αυξημένα προϊόντα οξειδωτικού stress, χαμηλές συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών βιταμινών, και η δράση της νικοτίνης στους ενδοθηλιακούς υποδοχείς των αρτηριολίων. Η νικοτίνη σε υψηλές δόσεις είναι τοξική για τους πολλαπλασιαζόμενους οστεοβλάστες, παρόλο που έχει αναφερθεί πως μικρές δόσεις νικοτίνης πιθανόν έχουν διεγερτική δράση [68]. Σε μία από τις ελάχιστες in vivo μελέτες σε πειραματόζωα που διερεύνησε τον ρόλο της νικοτίνης, η χρήση εκχυλίσματος καπνού που δεν περιείχε νικοτίνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική ελάττωση της μηχανικής δύναμης καταγμάτων μηριαίου σε αρουραίους που είχαν πωρωθεί, ενώ η χρήση μόνο νικοτίνης δεν είχε καμία επίδραση στις μηχανικές ιδιότητες [69]. Πρόσφατα η ίδια ερευνητική ομάδα ανακοίνωσε στην Εταιρία Ορθοπαιδικής Έρευνας (Orthopaedic Research Society) πως η νικοτίνη αυξάνει την ισχύ της καταγματικής πώρωσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο στο μηριαίο οστό αρουραίων. Σαν συμπέρασμα διατυπώθηκε πως θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η νικοτίνη σαν θεραπεία υποκατάστασης σε καπνιστές οι οποίοι θα πρέπει να διακόψουν το κάπνισμα άμεσα μετά την πρόκληση κατάγματος, καθώς τα υπόλοιπα συστατικά του τσιγάρου είναι επιβλαβή για την διαδικασία πώρωσης του κατάγματος. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει πως η νικοτίνη δρα ανασταλτικά στην δύναμη της πώρωσης στη διατατική οστεογένεση σε κουνέλια [70] και σε μοντέλο κατάγματος [71]. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει πως οι καπνιστές έχουν ως και 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο πρόκλησης κλειστού κατάγματος διάφυσης της κνήμης μετά από τραυματισμό χαμηλής βίας σε σύγκριση με μη καπνιστές, και πως εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη χρονική διάρκεια ως την πώρωση, καθώς και μεγαλύτερα ποσοστά καθυστερημένης πώρωσης [72]. Μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη, όπου εξετάστηκαν 268 κατάγματα κνήμης, έδειξε πως οι καπνιστές έχουν 37% περισσότερες πιθανότητες για ψευδάρθρωση και σχεδόν διπλάσια ποσοστά λοίμωξης. Οι πρώην καπνιστές εμφάνιζαν επίσης αυξημένο κίνδυνο για ψευδάρθωση και οστεομυελίτιδα [73]. Εκτός από την εμφάνιση καθυστερημένης πώρωσης και ψευδάρθρωσης, οι καπνιστές εμφανίζουν επίσης αυξημένη ποσοστά αποτυχίας του δερματικού κρημνού σε ανοιχτά κατάγματα κνήμης, με ποσοστά αποτυχίας ως και 20% [74]. Έχει αποδειχθεί επίσης πως το κάπνισμα σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά ψευδάρθρωσης και πτωχότερα αποτελέσματα στην αρθρόδεση ποδοκνημικής και στην σπονδυλοδεσία [75].

Το κάπνισμα σχετίζεται με άλλους παράγοντες όπως χαμηλό κοινωνικοοικονομικό status, φτωχή θρέψη, μεγαλύτερη πιθανότητα νοσηρότητας από άλλες παθήσεις, καθώς και με άλλους παράγοντες του σύγχρονου τρόπου ζωής καθιστώντας δύσκολο το να γίνει μια ακριβής ανάλυση κινδύνου της συνήθειας του καπνίσματος. Ωστόσο, είτε πρόκειται για τη νικοτίνη, είτε για τα άλλα συστατικά του τσιγάρου, οι βιβλιογραφικές ενδείξεις υποδεικνύουν μια ξεκάθαρη αναστολή της διαδικασίας πώρωσης του κατάγματος, και συνεπώς οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να διακόψουν το κάπνισμα αμέσως μετά την πρόκληση κατάγματος.

Αλκοόλ (αιθυλική αλκοόλη): Οι Chakkalakal και συν [76] σε μία ανασκόπηση το 2005 μελέτησαν την επίδραση του αλκοόλ στον σκελετό και την οστική επιδιόρθωση. Έδειξαν πως η χρόνια χρήση υπερβολικής δόσης αλκοόλ οδηγεί τελικά σε οστεοπενικό σκελετό. Οι αλκοολικοί ασθενείς εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση καταγμάτων συνεπεία πτώσης, καθώς και καθυστερημένη πώρωση σε σχέση με τους μη-αλκοολικούς ασθενείς. Η οστεοπενία που προκαλείται από τον χρόνιο αλκοολισμό είναι αποτέλεσμα της μειωμένης παραγωγής οστού παρά της αυξημένης απορρόφησής του [77]. Κλινικές μελέτες, μελέτες σε πειραματόζωα καθώς και σε κυτταρικές

καλλιέργειες σχετικά με την επίδραση του αλκοόλ στη βιολογία των οστών, υποστηρίζουν σθεναρά πως υπάρχει δοσοεξαρτώμενη τοξική επίδραση στην οστεοβλαστική δραστηριότητα. Η επίδραση της αλκοόλης στην πώρωση του κατάγματος συνίσταται σε καταστολή της σύνθεσης οστεοποιού ουσίας πιθανόν λόγω αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαταραχής στη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων. Αυτό οδηγεί σε διαταραχή της διαδικασίας πώρωσης, όπως έχει παρατηρηθεί σε μελέτες πειραματόζωων, η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή ακαμψία, αντοχή και επιμετάλλωση [76].

Η αναστολή της οστικής πώρωσης σε μοντέλα πειραματόζωων από το αλκοόλ μπορεί να αναστραφεί με τη χρήση ανταγωνιστών της ιντερλευκίνης-1 (IL-1) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor-α, TNF-α) [78] και είναι πιθανόν αυτοί οι παράγοντες μπορεί να δρουν θεραπευτικά σε αλκοολικούς ασθενείς με κατάγματα.

Ο αλκοολισμός είναι ένα σημαντικό πρόβλημα στη σύγχρονη διαχείριση του τραύματος, καθώς τα κατάγματα σε αλκοολικούς ασθενείς παρουσιάζουν προβλήματα στην οστεοσύνθεση και στην πώρωση. Προγράμματα αποκατάστασης απαιτούνται για αυτούς τους ασθενείς, τα οποία θα ενθαρρύνουν και θα προτρέπουν τη διακοπή του ποτού. Περαιτέρω μελέτες επίσης απαιτούνται, ώστε να διερευνηθεί η χρήση των αναστολέων του TNF-α για την βελτίωση της πώρωσης του κατάγματος σε αλκοολικούς ασθενείς.

Φάρμακα και πώρωση καταγμάτων

Αντιβιοτικά: Τα αντιβιοτικά χορηγούνται συχνά στην τραυματολογία τόσο για την θεραπεία των επιπλεγμένων καταγμάτων καθώς όσο και για την χημειοπροφύλαξη κατά την ανοικτή ανάταξη και εσωτερική οστεοσύνθεση. Πολλοί ασθενείς που πάσχουν από κάταγμα ενδέχεται να χρήζουν αντιβιοτικής αγωγής για κάποια άλλη συνυπάρχουσα πάθηση. Υπάρχει μία παύση στη βιβλιογραφία αναφορικά με την επίδραση των αντιβιοτικών στην πώρωση του κατάγματος. Σε μοντέλα πειραματόζωων έχει διερευνηθεί η επίδραση τριών φλουοροκινολονών: των ουσιών, σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, και τροβοφλοξασίνη. Αποδείχθηκε για το κάθε αντιβιοτικό, σε θεραπευτικές δόσεις, πως μείωσε την πώρωση κατά τα πρώιμα στάδια πώρωσης του κατάγματος σε αρουραίους [79,80]. Τα αποτελέσματα έδειξαν πιο ανώριμο πώρο στον πληθυσμό μελέτης, συμπέρασμα που ενδέχεται να υποδεικνύει πως η χορήγηση κινολονών στα πρώιμα στάδια της πώρωσης μπορεί να διαταράξει τη διαδικασία και στους ανθρώπους. Σε μια in vitro μελέτη με κυτταρικές καλλιέργειες αποδείχθηκε πως η αμινογλυκοσίδη τομπραμυκίνη έχει τοξική επίδραση στους οστεοβλάστες η οποία είναι δοσοεξαρτώμενη [81]. Οι Isefuku και συν [82] διερεύνησαν την επίδραση της γενταμυκίνης και βρήκαν πως υψηλές δόσεις του αντιβιοτικού, όπως αυτές που επιτυγχάνονται σε ασθενείς ύστερα από τοπική εφαρμογή του φαρμάκου με τη μορφή «χαντρών γενταμυκίνης», προκαλούσαν αναστολή της δράσης των οστεοβλαστών in vitro. Οι συγγραφείς συμπέραναν πως η γενταμυκίνη πιθανόν να δρα ανασταλτικά για την καταγματική πώρωση in vivo. Άλλες in vitro μελέτες συμπέραναν πως η ριφαμπικίνη σε δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη μπορεί να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που μοιάζουν με οστεοβλάστες [83]. Μία άλλη μελέτη που εξέτασε την επίδραση της δοξυκυκλίνης, μιας τετρακυκλίνης, έδειξε πως αυτή αναστρέφει την επίδραση της ωοθηκεκτομής σε θηλυκούς αρουραίους, εμποδίζοντας έτσι την επιδείνωση των μηχανικών ιδιοτήτων που έχουν παρατηρηθεί μετά από ωοθηκεκτομή. Εντούτοις, δεν εξέτασαν ειδικά την δράση αυτής στην πώρωση των καταγμάτων [84].

Συμπερασματικά, ενώ τα αντιβιοτικά παραμένουν ένα σημαντικό κομμάτι στη φροντίδα του τραύματος για την αποφυγή λοιμώξεων, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει τα βιβλιογραφικά αυτά δεδομένα που υποδεικνύουν πως θα πρέπει να αποφεύγονται οι υψηλές δόσεις σιπροφλοξασίνης, ριφαμπικίνης, και τοπικής χορήγησης γενταμυκίνης προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο υψηλός κίνδυνος ψευδάρθρωσης που έχει σχετισθεί με αυτά. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για τη μελέτη της επίδρασης όλων των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με κάταγμα.

Αντιπηκτικά: Οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους χρησιμοποιούνται στην καθημερινότητα σε ασθενείς με κατάγματα κάτω άκρων ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου. Πολλοί ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο με κάταγμα, βρίσκονται ήδη υπό αγωγή με βαρφαρίνη αν προηγουμένως είχαν αντιμετωπίσει επεισόδιο θρομβοεμβολής. Ενώ η ηπαρίνη και η βαρφαρίνη αποδεδειγμένα ελαττώνουν τον κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής [85], πολλές μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αποδείξει σημαντική διαταραχή της διαδικασίας πώρωσης εμβιομη-

χανικά και ιστολογικά [86,87]. Εντούτοις δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες που να διερευνούν αυτή την επίδραση.

Θεραπεία: Η πλειοψηφία των καταγμάτων εμφανίζουν ικανοποιητική πώρωση χωρίς την χειρουργική παρέμβαση και συχνά το μόνο που απαιτείται είναι ναρθηκοποίηση ή απλή ακινητοποίηση. Ωστόσο, συγκεκριμένα κατάγματα όπως της διάφυσης της κνήμης ή κατάγματα της ποδοκνημικής με παρεκτόπιση του αστραγάλου απαιτούν ανάταξη και σταθεροποίηση. Υπάρχουν ωστόσο στοιχεία της χειρουργικής τεχνικής που ενδέχεται να έχουν αρνητική επίδραση στην πώρωση του κατάγματος. Η ανεπαρκής ανάταξη με οστικό κενό στο σημείο του κατάγματος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την πώρωση, και μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει πως οστικό κενό άνω των 2 mm αναστέλλει την οστική πώρωση [88-90]. Το μέγεθος του κενού στο σημείο του κατάγματος έχει βρεθεί πως επηρεάζει άμεσα την επαναγγείωση και την ιστική διαφοροποίηση κατά την δημιουργία του καταγματικού πώρου σε πειραματόζωα [91]. Η ανοιχτή ανάταξη και σταθεροποίηση του κατάγματος με πλάκα δυναμικής συμπίεσης στοχεύει στο να επιτύχει συμπίεση και απόλυτη σταθερότητα ώστε να επάγει την πρωτογενή οστική πώρωση. Αυτό προϋποθέτει μερική αποκόλληση του περιοστέου για την τοποθέτηση της πλάκας. Η αποκόλληση του περιοστέου που συμβαίνει κατά την επέμβαση αλλά και κατά τον τραυματισμό αφαιρεί το εσωτερικό οστεογενετικό στρώμα, που είναι η πηγή οστεοπαραγωγών κυττάρων και επηρεάζει την αιματική παροχή που προέρχεται από το περιόστεο. Μια μελέτη σε πρόβατα έδειξε ελάττωση στην άρδευση του φλοιώδους οστού αμέσως μετά από οστεοσύνθεση με πλάκα κατάγματος κνήμης κατά 60% σε σύγκριση με τα επίπεδα προ του κατάγματος [92]. Ο γλυφανισμός του ενδομυελικού καναλιού κατά την εσωτερική οστεοσύνθεση επιδρά στην ενδοστική αιματική παροχή και καταστρέφει τα τροφοφόρα αγγεία [93]. Εντούτοις, σύμφωνα με μελέτες, στις περιπτώσεις αυτές η κατεύθυνση της αιματικής παροχής του φλοιού αλλάζει από φυγόκεντρο σε κεντρομόλο με εξαπλάσια αύξηση στην περιοστική άρδευση [94], όπως αρχικά είχε διατυπωθεί από τον Trueta το 1974 [95]. Αυτή η αύξηση στη περιοστική άρδευση σχετίζεται με αυξημένη αιματική παροχή στο φλοιώδες οστούν και στον πώρο του κατάγματος [96].

Προκειμένου να πωρωθεί ένα κάταγμα απαρεμπόδιστα είναι σημαντικό να υπάρχει το κατάλληλο μηχανικό περιβάλλον. Αυτό εξαρτάται από το είδος της επιδιόρθωσης του κατάγματος που θα επιλεχθεί από τον θεράποντα χειρουργό, είτε με άμεση (πρωτογενή) οστική πώρωση, είτε δευτερογενώς (έμμεσα) με το σχηματισμό πώρου. Για να επιτευχθεί πρωτογενής οστική πώρωση δεν θα πρέπει να υπάρχει κενό ανάμεσα στα κατεαγότα άκρα και απαιτείται σταθερή οστεοσύνθεση. Εντούτοις, η πλειοψηφία των καταγμάτων επουλώνονται με δευτερογενή πώρωση όπου ενός βαθμού μικροκίνηση (micromotion) στη θέση του κατάγματος είναι απαραίτητη για να διεγείρει τον σχηματισμό πώρου. Το είδος της κίνησης που πραγματοποιείται είναι σημαντικός παράγοντας. Η αξονική κίνηση είναι σημαντικός παράγων στην πώρωση των καταγμάτων κνήμης, αν και υπάρχουν όρια στην ένταση της δύναμης και του ρυθμού εφαρμογής αυτής που αν ξεπεραστούν αναστέλλεται η πώρωση [97]. Είναι σημαντικό επίσης να εφαρμόζεται η δύναμη αυτή νωρίς, καθώς αν η ίδια δύναμη εφαρμοσθεί σε πιο όψιμα στάδια αναστέλλει την πώρωση. Η αξονική δύναμη έχει επίσης βρεθεί πως είναι ωφέλιμη σε μοντέλα διατατικής οστεογένεσης όπως η τεχνική Ilizarov [98]. Ομοίως υπερβολικές ενδοτμηματικές διατμητικές ή στροφικές κινήσεις μπορεί να επιβραδύνουν σημαντικά τη διαδικασία πώρωσης [99]. Κατά συνέπεια κατά τη δευτερογενή οστική πώρωση, ένας βαθμός κίνησης στην καταγματική εστία επάγει την πώρωση. Η πρώιμη φόρτιση των καταγμάτων των κάτω άκρων επάγει την πώρωση και βελτιώνει το λειτουργικό αποτέλεσμα [100]. Εντούτοις, υπερβολική κίνηση και αστάθεια στη θέση του κατάγματος οδηγεί σε ψευδάρθρωση [101]. Η υπερβολική κίνηση κατά την διαδικασία της καταγματικής πώρωσης προκαλεί υπερτροφική ψευδάρθρωση με αθρόα παραγωγή πώρου αλλά απουσία γεφύρωσης ανάμεσα στα κατεαγότα άκρα. Αυτό μπορεί να είναι και το αποτέλεσμα μη σωστής χειρουργικής αντιμετώπισης, που οδηγεί σε αποτυχία του υλικού οστεοσύνθεσης, ή κακής χειρουργικής τεχνικής [102].

Για να ευοδωθεί η δευτερογενής πώρωση θα πρέπει το μηχανικό περιβάλλον να είναι τέτοιο ώστε να επιτρέπεται μεν κάποιος βαθμός μικροκίνησης, αλλά να μην υπάρχει υπερβολική κίνηση ή αστάθεια, τα οποία και θα αναστείλουν τη διαδικασία πώρωσης. Αυτό αντανακλά μια λεπτή ισορροπία που πρέπει να επιτευχθεί και, την οποία, ο χειρουργός κλίνεται να αντιμετωπίσει στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Πρόσφατα, η χρήση συστηματικών και τοπικών παραγόντων όπως τα BMPs (οστικές μορφογενετικές

πρωτεΐνες) γίνεται δημοφιλής στη θεραπεία ψευδαρθρώσεων, περιπροθετικών καταγμάτων και οστεοτομιών [103]. Ωστόσο, το υψηλό κόστος τους περιορίζει την χρήση τους για όλους τους ασθενείς. Η ικανότητα να αναγνωρισθούν οι ασθενείς που βρίσκονται σε σχετικά υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καθυστερημένης πώρωσης ή ψευδάρθρωσης θα μπορούσε να επιτρέψει στον κλινικό ιατρό να αναγνωρίσει εκείνες τις υπο-ομάδες ασθενών στους οποίους θα δικαιολογούταν αυτή η δαπάνη. Ασθενείς με παράγοντες όπως αυτοί που παρουσιάστηκαν στην παρούσα ανασκόπηση ενδέχεται να μπορούν να ωφεληθούν από τη θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες έτσι ώστε να επέλθει ισορροπία ανάμεσα στην αναστολή και στην ευόδωση της οστικής επιδιόρθωσης. Η καθυστερημένη πώρωση και η ψευδάρθωση σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και ως εκ τούτου κρίνεται σκόπιμο να εφαρμόζονται τα μέτρα εκείνα που εμποδίζουν την αναστολή της πώρωσης .

Στην ανασκόπηση αυτή μελετήθηκαν τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που έχει αναφερθεί πως αναστέλλουν τη διαδικασία πώρωσης των καταγμάτων. Ορισμένοι από τους παράγοντες αυτούς έχουν ανασταλτική δράση σε όλη τη ενώ αντίθετα άλλοι παράγοντες φαίνεται να δρουν μόνο κατά τη διάρκεια συγκεκριμένων σταδίων της οστικής πώρωσης. Αυτή ενδέχεται να είναι και η αιτία πολλών διχογνωμιών που εντοπίζονται στη βιβλιογραφία για τη δράση αυτών των παραγόντων, όπως για παράδειγμα πως τα στεροειδή και τα ΜΣΑΦ ενδεχομένως έχουν μεγάλη επίδραση κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους φάσης της οστικής πώρωσης αλλά μικρή επίδραση κατά τα όψιμα στάδια.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis,
ATTIKON University Hospital, First Department of Orthopaedics,
1 Rimini Str, PC 12462, Haidari, Athens, Greece
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης,
Α' Ορθοπαιδική Κλινική, ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ,
Ρίμινι 1, ΤΚ 12462, Χαϊδάρι, Αθήνα
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop 1998; 355 (Suppl):7-21.
2. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. J Bone Joint Surg [Br] 1978; 60-B:150-62.
3. Johansen A, Evans RJ, Stone MD, et al. Fracture incidence in England and Wales: a study based on the population in Cardiff. Injury 1997; 28:655-60.
4. Christian CA. General principles of fracture treatment. In: Canale S, ed. Campbell's operative orthopaedics. St Louis: Mosby, 1998:1993-2041.
5. Lindaman LM. Bone healing in children. Clin Podiatr Med Surg 2001; 18:97-108.
6. Ferguson C, Alpern E, Miclau T, Helms JA. Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation? Mech Dev 1999; 87:57-66.
7. Gruber R, Koch H, Doll BA, et al. Fracture healing in the elderly patient. Exp Gerontol 2006; 41:1080-93.
8. Aho AJ. Electron microscopic and histologic studies on fracture repair in old and young rats. Acta Chir Scand Suppl 1966; 357:162-5.
9. Meyer RA Jr, Tsahakis PJ, Martin DF, et al. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats. J Orthop Res 2001; 19:428-35.
10. Meyer RA Jr, Meyer MH, Tenholder M, et al. Gene expression in older rats with delayed union of femoral fractures. J Bone Joint Surg [Am] 2003;85-A:1243-54.
11. Lu C, Miclau T, Hu D, et al. Cellular basis for age-related changes in fracture repair. J Orthop Res 2005; 23:1300-7.
12. Street JT, Wang JH, Wu QD, et al. The angiogenic response to skeletal injury is preserved in the elderly. J Orthop Res 2001; 19:1057-66.
13. Robinson CM, Court-Brown CM, McQueen MM, Wakefield AE. Estimating the risk of nonunion following nonoperative treatment of a clavicular fracture. J Bone Joint Surg [Am] 2004; 86-A:1359-65.
14. Parker MJ. Prediction of fracture union after

internal fixation of intracapsular femoral neck fractures. Injury 1994; 25(Suppl 2):3-6.
15. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. Diabet Med 2005; 22:359-70.
16. Follak N, Klöting L, Wolfe E, Merk H. Delayed remodeling in the early period of fracture healing in spontaneously diabetic BB/OK rats depending on the diabetic metabolic state. Histol Histopathol 2004; 19:473-86.
17. Macey LR, Kana SM, Jingushi S, et al. Defects of early fracture-healing in experimental diabetes. J Bone Joint Surg [Am] 1989; 71-A:722-33.
18. Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. J Orthop Res 2002; 20:1210-16.
19. Funk JR, Hale JE, Carmines D, Gooch HL, Hurwitz SR. Biomechanical evaluation of early fracture healing in normal and diabetic rats. J Orthop Res 2000; 18:126-32.
20. Herbsman H, Powers JC, Hirschman A, Shaftan GW. Retardation of fracture healing in experimental diabetes. J Surg Res 1968; 8:424-31.
21. Gooch HL, Hale JE, Fujioka H, Balian G, Hurwitz SR. Alterations of cartilage and collagen expression during fracture healing in experimental diabetes. Connect Tissue Res 2000; 41:81-91.
22. Tyndall WA, Beam HA, Zarro C, O'Connor JP, Lin SS. Decreased platelet derived growth factor expression during fracture healing in diabetic animals. Clin Orthop 2003; 408:319-30.
23. Gandhi A, Doumas C, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. Bone 2006; 38:540-6.
24. Gandhi A, Beam HA, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. Bone 2005; 37:482-90.
25. Cozen L. Does diabetes delay fracture healing? Clin Orthop 1972; 82:134-40.
26. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. N Engl J Med 1976; 294:241-5.
27. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. Clin Orthop 1988; 232:210-16.
28. Bibbo C, Lin SS, Beam HA, Behrens FF. Complications of ankle fractures in diabetic patients. Orthop Clin North Am 2001; 32:113-33.
29. Rothman RH. Effect of anemia on fracture healing. Surg Forum 1968; 19:452-3.
30. Rothman RH, Klemek JS, Toton JJ. The effect of iron deficiency anemia on fracture healing. Clin Orthop 1971; 77:276-83.
31. Hunt TK, Zederfeldt BH, Goldstick TK, Conolly WB. Tissue oxygen tensions during controlled hemorrhage. Surg Forum 1967; 18:3-4.
32. Heppenstall RB, Brighton CT. Fracture healing in the presence of anemia. Clin Orthop 1977; 123:253-8.
33. Hayda RA, Brighton CT, Esterhai JL Jr. Pathophysiology of delayed healing. Clin Orthop 1998; 355(Suppl):31-40.
34. Dodds RA, Catterall A, Bitensky L, Chayen J. Abnormalities in fracture healing induced by vitamin B6-deficiency in rats. Bone 1986; 7:489-95.
35. Mohan S, Kapoor A, Singgih A, et al. Spontaneous fractures in the mouse mutant sfx are caused by deletion of the gulonolactone oxidase gene, causing vitamin C deficiency. J Bone Miner Res 2005; 20:1597-610.
36. Sarisözen B, Durak K, Dincer G, Bilgen OF. The effects of vitamins E and C on fracture healing in rats. J Int Med Res 2002; 30:309-13.
37. Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH. The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures: a biomechanical study. J Bone Joint Surg [Am] 1986; 68-A:1389-95.
38. Guarniero R, de Barros Filho TE, Tannuri U, Rodrigues CJ, Rossi JD. Study of fracture healing in protein malnutrition. Rev Paul Med 1992; 110:63-8.
39. Alcantara-Martos T, Delgado-Martinez AD, Vega MV, Carrascal MT, Munuera-Martinez L. Effect of vitamin C on fracture healing in elderly osteogenic disorder Shionogi rats. J Bone Joint Surg [Br] 2007; 89-B:402-7.
40. Koval KJ, Maurer SG, Su ET, Aharonoff GB, Zuckerman JD. The effects of nutritional status on outcome after hip fracture. J Orthop Trauma 1999; 13:164-9.
41. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. JAMA 1999; 281:1505-11.

42. Brinker MR, Bailey DE Jr. Fracture healing in tibia fractures with an associated vascular injury. J Trauma 1997; 42:11-19.
43. Dickson K, Katzman S, Delgado E, Contreras D. Delayed unions and nonunions of open tibial fractures: correlation with arteriography results. Clin Orthop 1994; 302:189-93.
44. Urabe K, Hotokebuchi T, Oles KJ, et al. Inhibition of endochondral ossification during fracture repair in experimental hypothyroid rats. J Orthop Res 1999; 17:920-5.
45. Bilous RW, Tunbridge WM. The epidemiology of hypothyroidism: an update. Bailliers Clin Endocrinol Metab 1988; 2:531-40.
46. Aspenberg P. Drugs and fracture repair. Acta Orthop 2005; 76:741-8.
47. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. J Bone Miner Res 2002; 17:963-76.
48. Gerstenfeld LC, Thiede M, Seibert K, et al. Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Orthop Res 2003; 21:670-5.
49. Paralkar VM, Grasser WA, Mansolf AL, et al. Regulation of BMP-7 expression by retinoic acid and prostaglandin E(2). J Cell Physiol 2002; 190:207-17.
50. Arikawa T, Omura K, Morita I. Regulation of bone morphogenetic protein-2 expression by endogenous prostaglandin E2 in human mesenchymal stem cells. J Cell Physiol 2004; 200:400-6.
51. Murnaghan M, Li G, Marsh DR. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced fracture nonunion: an inhibition of angiogenesis? J Bone Joint Surg [Am] 2006; 88-A(Suppl 3):140-7.
52. Fransen M, Neal B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for preventing heterotopic bone formation after hip arthroplasty. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3:CD001160.
53. Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. J Bone Joint Surg [Br] 2003; 85-B:700-5.
54. Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, et al. Nonunion of the femoral diaphysis: the influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Bone Joint Surg [Br] 2000; 82-B:655-8.
55. Aaron JE, Francis RM, Peacock M, Makins NB. Contrasting microanatomy of idiopathic and corticosteroid-induced osteoporosis. Clin Orthop 1989; 243:294-305.
56. Waters RV, Gamradt SC, Asnis P, et al. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. Acta Orthop Scand 2000; 71:316-21.
57. Aslan M, Simsek G, Yildirim U. Effects of short-term treatment with systemic prednisone on bone healing: an experimental study in rats. Dent Traumatol 2005; 21:222-5.
58. Høgevold HE, Grøgaard B, Reikerås O. Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing: a mechanical study of osteotomies in rats. Acta Orthop Scand 1992; 63:607-11.
59. Hatano H, Maruo A, Bolander ME, Sarkar G. Statin stimulates bone morphogenetic protein-2, aggrecan, and type 2 collagen gene expression and proteoglycan synthesis in rat chondrocytes. J Orthop Sci 2003; 8:842-8.
60. Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286:1946-9.
61. Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. J Bone Miner Res 2002; 17:2004-8.
62. Wong RW, Rabie AB. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. Br J Oral Maxillofac Surg 2003; 41:244-8.
63. Gutierrez GE, Lalka D, Garrett IR, Rossini G, Mundy GR. Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations. Osteoporos Int 2006; 17:1033-42.
64. Murray AM, Noble B, Simpson AHRW. The effect of simvastatin on tibial metaphyseal fracture healing in the osteopenic rat. J Bone Joint Surg [Br] 2006; 88-B(Suppl):365.
65. Bauer DC. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. Osteoporos Int 2003; 14:273-82.
66. Melhus H, Michaëlsson K, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. J Bone Miner Res 1999; 14:129-35.

67. Porter SE, Hanley EN Jr. The musculoskeletal effects of smoking. J Am Acad Orthop Surg 2001; 9:9-17.
68. Gullihorn L, Karpman R, Lippiello L. Differential effects of nicotine and smoke condensate on bone cell metabolic activity. J Orthop Trauma 2005; 19:17-22.
69. Skott M, Andreassen TT, Ulrich-Vinther M, et al. Tobacco extract but not nicotine impairs the mechanical strength of fracture healing in rats. J Orthop Res 2006; 24:1472-9.
70. Shortt NL, Wood M, Noble B, Simpson AHRW. Effects of indomethacin and nicotine on bone produced by distraction osteogenesis in a rabbit model. Procs 2007 AAOS, San Diego.
71. Raikin SM, Landsman JC, Alexander VA, Froimson MI, Plaxton NA. Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. Clin Orthop 1998; 353:231-7.
72. Kyrö A, Usenius JP, Aarnio M, Kunnamo I, Avikainen V. Are smokers a risk group for delayed healing of tibial shaft fractures? Ann Chir Gynaecol 1993; 82:254-62.
73. Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ, Patterson BM, LEAP Study Group. Impact of smoking on fracture healing and risk of complications in limb-threatening open tibia fractures. J Orthop Trauma 2005; 19:151-7.
74. Adams CI, Keating JF, Court-Brown CM. Cigarette smoking and open tibial fractures. Injury 2001; 32:61-5.
75. Perlman MH, Thordarson DB. Ankle fusion in a high risk population: an assessment of nonunion risk factors. Foot Ankle Int 1999; 20:491-6.
76. Chakkalakal DA, Novak JR, Fritz ED, et al. Inhibition of bone repair in a rat model for chronic and excessive alcohol consumption. Alcohol 2005; 36:201-14.
77. Chakkalakal DA. Alcohol-induced bone loss and deficient bone repair. Alcohol Clin Exp Res 2005; 29:2077-90.
78. Perrien DS, Wahl EC, Hogue WR, et al. IL-1 and TNF antagonists prevent inhibition of fracture healing by ethanol in rats. Toxicol Sci 2004; 82:656-60.
79. Huddleston PM, Steckelberg JM, Hanssen AD, et al. Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. J Bone Joint Surg [Am] 2000; 82-A:161-73.
80. Perry AC, Prpa B, Rouse MS, et al. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. Clin Orthop 2003; 414:95-100.
81. Miclau T, Edin ML, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE. Bone toxicity of locally applied aminoglycosides. J Orthop Trauma 1995; 9:401-6.
82. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. J Orthop Trauma 2003; 17:212-16.
83. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Toxic effect of rifampicin on human osteoblast-like cells. J Orthop Res 2001; 19:950-4.
84. Pytlik M, Folwarczna J, Janiec W. Effects of doxycycline on mechanical properties of bones in rats with ovariectomy-induced osteopenia. Calcif Tissue Int 2004; 75:225-30.
85. Moskovitz PA, Ellenberg SS, Feffer HL. Low-dose heparin for prevention of venous thromboembolism in total hip arthroplasty and surgical repair of hip fractures. J Bone Joint Surg [Am] 1978; 60-A:1065-70.
86. Street JT, McGrath M, O'Regan K, et al. Thromboprophylaxis using a low molecular weight heparin delays fracture repair. Clin Orthop 2000; 381:278-89.
87. Dalén P, Blomgren K, Bauer J. Warfarin can have a negative effect on bone formation. Lakartidningen 1999; 96:3074 (in Swedish).
88. Brownlow HC, Reed A, Joyner C, Simpson AH. Anatomical effects of periosteal elevation. J Orthop Res 2000; 18:500-2.
89. Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. J Orthop Res 1997; 15:577-84.
90. Brownlow HC, Simpson AH. Metabolic activity of a new atrophic nonunion model in rabbits. J Orthop Res 2000; 18:438-42.
91. Claes L, Eckert-Hübner K, Augat P. The fracture gap size influences the local vascularization and tissue differentiation in callus healing. Langenbecks Arch Surg 2003; 388:316-22.
92. Kregor PJ, Senft D, Parvin D, et al. Cortical bone perfusion in plated fractured sheep tibiae. J Orthop Res 1995; 13:715-24.
93. Brinker MR, Cook SD, Dunlap JN, Christakis P, Elliott MN. Early changes in nutrient artery blood flow following tibial nailing with and without reaming: a preliminary study. J Orthop Trauma 1999;13:129-33.

94. Reichert IL, McCarthy ID, Hughes SP. The acute vascular response to intramedullary reaming: microsphere estimation of blood flow in the intact ovine tibia. J Bone Joint Surg [Br] 1995; 77-B:490-3.
95. Trueta J. Blood supply and the rate of healing of tibial fractures. Clin Orthop 1974;105:11-26.
96. Grundnes O, Utvag SE, Reikeras O. Effects of graded reaming on fracture healing: blood flow and healing studied in rat femurs. Acta Orthop Scand 1994; 65:32-6.
97. Kenwright J, Goodship AE. Controlled mechanical stimulation in the treatment of tibial fractures. Clin Orthop 1989; 241:36-47.
98. Fink B, Krieger M, Strauss JM, et al. Osteogenesis and its influencing factors during treatment with the Ilizarov method. Clin Orthop 1996; 323:261-72.
99. Augat P, Burger J, Schorlemmer S, et al. Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model. J Orthop Res 2003; 21:1011-17.
100. Simanaski CJ, Maegele MG, Lefering R, et al. Functional treatment and early weightbearing after an ankle fracture: a prospective study. J Orthop Trauma 2006; 20:108-14.
101. Watson-Jones R. Fractures and joint injuries. Churchill Livingstone, 1955.
102. Babhulkar S, Pande K. Nonunion of the diaphysis of long bones. Clin Orthop 2005; 431:50-6.
103. Giannoudis PV, Tziopis C. Clinical applications of BMP-7: the UK perspective. Injury 2005; 36(Suppl 3):47-50.

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι
Τηλ./FAX: 210-6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών, έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών πάνω στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών. Για την πραγμάτωση του σκοπού αυτού το περιοδικό δημοσιεύει:

- Άρθρα του εκδότη.
- Ξένες δημοσιεύσεις. Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννοήσεως με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.
- Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων στις οποίες θα υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες.
- Ερευνητικές εργασίες.
- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Case Reports).
- Σεμινάρια, στρογγύλες τράπεζες, συμπόσια.
- Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
- Γράμματα προς τον Εκδότη.

Έκταση άρθρων: Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις (25 δακτυλογραφημένες σελίδες). Η σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύει άρθρα ανασκόπησης με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες, καθώς και οι κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.500 λέξεις. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα επίκαιρα θέματα δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τον Εκδότη τις 400 λέξεις.

Σύνταξη των κειμένων: Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί, στη μία μόνο όψη, με περιθώρια τουλάχιστον 3.5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται ο τίτλος, η Ελληνική περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, η Αγγλική περίληψη, το κείμενο, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι λεζάντες των εικόνων. Η αρίθμηση των σελίδων αρχίζει από τη σελίδα με τον τίτλο. Οι αριθμοί αναγράφονται στο άνω δεξιό μέρος κάθε σελίδας.

Σελίδα με τον τίτλο: Περιλαμβάνει: 1) τον τίτλο του άρθρου, 2) το όνομα του (ων) συγγραφέα (ων), 3) το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η εργασία, 4) το όνομα, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα, 5) ενδεχόμενες πηγές που ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας.

Ελληνική περίληψη και όροι ευρετηρίου: Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 200 λέξεις. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Αγγλική περίληψη (Summary): Στην Αγγλική περίληψη πρέπει να περιλαμβάνονται ο τίτλος και τα ονόματα των συγγραφέων. Η περίληψη πρέπει να είναι εκτεταμένη και να αποτελεί πραγματική σύνοψη του κειμένου. Την αγγλική περίληψη συνοδεύουν οι όροι ευρετηριασμού επίσης στα Αγγλικά.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Η βιβλιογραφία και οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο θα τοποθετούνται με αριθμητική σειρά. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές που θα αναφέρονται στο κείμενο. Όταν σε ένα σημείο του κειμένου χρειάζονται πολλές παραπομπές, τότε αναφέρονται με χρονολογική σειρά. Αναγράφονται κατά σειρά τα επώνυμα, τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, το έτος δημοσιεύσεως (σε παρένθεση), ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού, ο τόμος και η πρώτη σελίδα του άρθρου, με τις συντομεύσεις που αναφέρονται στο Index Medicus π.χ.

Handler NM (1985) Osteoarthritis as a public health problem. Clin Rheum Dis 11:175

Προκειμένου για βιβλίο θα αναφέρεται το όνομα του συγγραφέα, η χρονολογία εκδόσεως, ο τίτλος, ο εκδοτικός οίκος και η πόλη που εκδόθηκε το βιβλίο π.χ.

Rasmussen H. Bordier PJ (1974). The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Williams and Wilkins. Baltimore.

Καλούνται οι συγγραφείς να ερευνούν την Ελληνική βιβλιογραφία και να αναφέρονται στους Έλληνες συγγραφείς.

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε χωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο.

Εικόνες (σχήματα, φωτογραφίες): Τα σχήματα (σχεδιαγράμματα) πρέπει να γίνονται σε ριζόχαρτο με σινική μελάνη ή ραπιντογράφο. Το ίδιο ισχύει και για τα στοιχεία που αναφέρονται σε αυτά. Οι φωτογραφίες πρέπει να είναι ασπρόμαυρες, τυπωμένες σε γυαλιστερό χαρτί, στο πίσω μέρος του οποίου να σημειώνεται με απλό μολύβι το όνομα του συγγραφέα και ο αριθμός της εικόνας όπως μπαίνει στο κείμενο. Ένα βέλος δείχνει το πάνω μέρος της φωτογραφίας. Εάν χρησιμοποιηθούν εικόνες ασθενών θα πρέπει τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται, αλλιώς θα πρέπει να υποβληθεί στη Σύνταξη έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση των φωτογραφιών. Εάν μία φωτογραφία έχει δημοσιευθεί αλλού πρέπει να συνοδεύεται από γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Στη λεζάντα της φωτογραφίας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσής της. Οι λεζάντες των σχημάτων και των φωτογραφιών δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε ξεχωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Γλώσσα: Ως γλώσσα του περιοδικού θεωρείται η νεοελληνική και ως σύστημα γραφής το μονοτονικό. Ξένοι όροι πρέπει να αποφεύγονται, ιδίως όταν υπάρχουν αντίστοιχοι Ελληνικοί σε χρήση. Αν ο Ελληνικός όρος θεωρηθεί αδόκιμος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο ξενικός σε παρένθεση.

Τα άρθρα που υποβάλλονται θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Ό,τι δημοσιεύεται στο «ΟΣΤΟΥΝ» δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.

Τα προς δημοσίευση άρθρα θα πρέπει να στέλνονται σε 3 πλήρη αντίγραφα, με συνοδευτική επιστολή, στη διεύθυνση: «ΟΣΤΟΥΝ», Διευθυντή Σύνταξης, Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι.

ELECOST®
Electronic Clinic of Osteoporosis
Powered by HELIOS www.elecost.org

Το **Ηλεκτρονικό Ιατρείο Οστεοπόρωσης αποτελεί μια καινοτομία του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.ΟΣ.)**.

Το **elecost®** δεν αποτελεί απλά ένα τρόπο ηλεκτρονικής καταχώρησης των ασθενών που πάσχουν από οστεοπόρωση αλλά συνιστά ένα εύχρηστο και χρήσιμο βοήθημα που αναπτύχθηκε για να συνυπολογίζει την επίδραση όλων των κλινικών παραγόντων κινδύνου για κατάγματα και να προβλέπει τη δεκαετή πιθανότητα εμφάνισης μείζονος οστεοπορωτικού κατάγματος, καθώς και του κατάγματος ισχίου.

Λόγω της πλειονότητας των παραγόντων που λαμβάνονται υπόψη τόσο πιο ακριβέστερη και αξιόπιστη είναι η αξιολόγηση του κινδύνου για εκδήλωση οστεοπορωτικού κατάγματος και πιο σωστή η τελική λήψη της θεραπευτικής απόφασης. Το πρόγραμμα δεν έχει στόχο να αντικαταστήσει το ρόλο του κλινικού ιατρού παρά μόνο να τον υποβοήθησει στο επιστημονικό του έργο.

Ο εκάστοτε θεράποντας ιατρός μπορεί να δράσει ανεξάρτητα, σύμφωνα με τη δική του επιστημονική σκέψη ώστε να εφαρμόσει την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η λογική του **Ηλεκτρονικού Ιατρείου Οστεοπόρωσης** είναι απόλυτα εναρμονισμένη με τις κλινικές οδηγίες και τα πρωτόκολλα συνταγογράφησης που υποστηρίζονται από τον ΕΟΦ και το Υπουργείο Υγείας και εξασφαλίζει την απόλυτη ανωνυμία των ασθενών σύμφωνα με τις οδηγίες της Αρχής Προστασίας των Προσωπικών Δεδομένων. Η ανάπτυξη κοινής στρατηγικής στον τρόπο αντιμετώπισης του τόσο συχνού αυτού νοσήματος θα δημιουργήσει ένα ισχυρό δίκτυο Ιατρείων Οστεοπόρωσης σε όλο τον ελλαδικό χώρο με αποτέλεσμα την επιστημονική υποστήριξη των κλινικών ιατρών που το εφαρμόζουν.

Οι χρήστες του **elecost®** θα έχουν τη δυνατότητα της συνεχούς επιστημονικής υποστήριξης από το **ΕΛ.Ι.ΟΣ.** σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών τους μέσω λειτουργίας απαντητικών ηλεκτρονικών μηνυμάτων.

ΕΛΙΟΣ Ελληνικο Ιδρυμα Οστεοπορωσης

Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης
Αγίας Βαρβάρας 5, 145 61 Κηφισιά
τηλ.: 210 6120382, fax: 210 8015889
email: info@heliost.gr, www.heliost.gr

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

EEMMO

www.eemmo.gr

11ο Θερινό Σχολείο

Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών

17-21 Ιουνίου 2015

Καλαμάτα, ξενοδοχείο Elite

Global Events

Θεσσαλονίκη: Σταδίου 50Α, 55535 Πυλαία Θεσσαλονίκης • Τηλ.: 2310 247743, 2310 247734 • Fax: 2310 247746 • E-mail: info@globalevents.gr
Αθήνα: Παλαιολόγου Μπενιζέλου 6, 10556 Αθήνα • Τηλ.: 210 3250260 • Fax: 210 3259999 • E-mail: athens@globalevents.gr

www.globalevents.gr