



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΕΡΑΦΕΙΜ ΚΟΛΟΒΟΣ

**ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΥΡΙΤΗΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2014

Ευχαριστήριο σημείωμα

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα κοπιαστικής μελέτης, για την οποία απαιτήθηκε χρόνος και επιμονή. Ωστόσο, πέρα από τη δική μου διάθεση για εμβάθυνση στο θέμα της μελέτης, τίποτα δεν θα είχε επιτευχθεί εάν ο Καθηγητής, κ. Γεώργιος Λυρίτης, δεν μου είχε εμπιστευτεί την σπουδαιότητα του συγκεκριμένου αντικειμένου και δεν με είχε βοηθήσει τόσο ηθικά όσο και ουσιαστικά. Ιδιαίτερα χρήσιμες υπήρξαν οι κατευθύνσεις που μου δόθηκαν από τον Δρ. Χρήστο Μπαλτά, Διευθυντή Ε.Σ.Υ. και επιστημονικό συνεργάτη του Π.Μ.Σ., ο οποίος με παρέπεμψε στη σωστή βιβλιογραφία και με τις εύστοχες παρατηρήσεις του συνέδραμε στην τελική μορφή αυτού του έργου.

Τέλος, νιώθω την ανάγκη να αφιερώσω την εργασία αυτή στην οικογένειά μου για την στήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών μου.

Βιογραφικό σημείωμα

Ο Σεραφεΐμ Κολοβός γεννήθηκε στην Αθήνα το 1981.

Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης το 2009. Κατά τη διάρκεια των σπουδών του πραγματοποίησε τρίμηνη κλινική άσκηση στην Αιματολογική - Ογκολογική Κλινική του Νοσοκομείου Saint - Louis στο Παρίσι ως υπότροφος του προγράμματος «Erasmus» στο Πανεπιστήμιο Paris 7, Denis Diderot.

Διατέλεσε αγροτικός ιατρός στο Γ. Ν. Λιβαδειάς, στο Κέντρο Υγείας Διστόμου και στο Περιφερειακό Ιατρείο Κυριακίου Βοιωτίας. Από το 2012 πραγματοποιεί την ειδικότητά του στην Ακτινοδιαγνωστική στα νοσοκομεία «Παίδων Πεντέλης» και «Ευαγγελισμός».

Ολοκλήρωσε τη στρατιωτική του θητεία ως οπλίτης ιατρός Τάγματος Υποστήριξης Εθνοφυλακής Κω και ιατρός Κέντρου Εκπαίδευσης Πυροβολικού - Φρουραρχείου Θήβας.

Έχει πραγματοποιήσει εισηγήσεις και έχει συμμετάσχει σε πολυάριθμα συνέδρια και ημερίδες, με σημαντικότερη τη συμμετοχή του στην εργασία με θέμα «*A review of the place of contrast enhanced ultrasound in international diagnostic guidelines. When, why and how should it be used?*», η οποία βραβεύθηκε στο 99^ο Επιστημονικό Συνέδριο της RSNA (Δεκέμβριος 2013).

Είναι μέλος της Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρείας και της Ακτινολογικής Εταιρείας Βορείου Αμερικής (RSNA).

Περίληψη

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να αναδείξει, με βάση τη σύγχρονη βιβλιογραφία, τη θέση της Ακτινολογίας και του κλινικού ακτινοδιαγνώστη στην αξιολόγηση της οστικής αντοχής των παιδιών και των εφήβων. Έχοντας ως αντικείμενο εξέτασης τον αυξανόμενο σε μέγεθος παιδιατρικό σκελετό, η εκτίμηση της οστικής υγείας με τις σύγχρονες τεχνικές εξέτασης, αποκτά έναν περίπλοκο χαρακτήρα καθώς όλες οι μέθοδοι αναπτύχθηκαν με γνώμονα της εκτίμηση του ενήλικου σκελετού. Ωστόσο, η δημιουργία ιδιαίτερων παιδιατρικών λογισμικών και παιδιατρικών βάσεων δεδομένων αναφοράς προήγαγε τόσο την έρευνα όσο και την κλινική χρήση αυτών των μεθόδων. Η πιο διαδεδομένη σήμερα τεχνική εκτίμησης της οστικής αντοχής είναι η μέθοδος της DXA. Το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου αφορά στις μετρήσεις δύο διαστάσεων, το οποίο επιτείνεται στην μελέτη του δυναμικά μεταβαλλόμενου παιδιατρικού σκελετού. Μετά από μία σειρά μελετών τα αποτελέσματα της DXA αναδείχθηκαν αρκετά ικανοποιητικά και συγκρίσιμα με αυτά μεθόδων που παράγουν μετρήσεις τριών διαστάσεων. Η νQCT και η ρQCT αποτελούν τις μεθόδους που μας παρέχουν μετρήσεις τριών διαστάσεων αξιολογώντας τον παιδιατρικό σκελετό κατά έναν πιο «ρεαλιστικό» τρόπο. Ωστόσο η αυξημένη έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία για την νQCT, η μικρή διαθεσιμότητα και οι μικρές βάσεις δεδομένων αναφοράς αποτέλεσαν τροχοπέδη στην κλινική χρήση των παραπάνω τεχνικών. Η QUS εισήχθη ως μία πολλά υποσχόμενη τεχνική καθώς το χαμηλό κόστος της εξέτασης και η μη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας θα μπορούσαν να την χαρακτηρίσουν ως ένα πολύτιμο εργαλείο της κλινικής πράξης. Όμως παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς, όπως τη σημαντικά ελλιπή παιδιατρική βάση δεδομένων αναφοράς, τον περιορισμό της εξέτασης στο περιφερικό σκελετό και την σημαντική επιρροή εξωτερικών παραγόντων στα αποτελέσματα των μετρήσεων. Τέλος, η μέθοδος της MRI στην εκτίμηση του παιδιατρικού σκελετού, βρίσκεται υπό ανάπτυξη σε ερευνητικό καθαρά πεδίο, με τα πρώτα δεδομένα να είναι αρκετά ενθαρρυντικά.

Περιεχόμενα

<i>Ευχαριστήριο σημείωμα</i>	<i>II</i>
<i>Βιογραφικό σημείωμα</i>	<i>III</i>
<i>Περίληψη</i>	<i>IV</i>
<i>Περιεχόμενα</i>	<i>V</i>
<i>Πίνακας Εικόνων</i>	<i>VII</i>
<i>Πίνακας Πινάκων</i>	<i>VIII</i>
<i>Πρόλογος</i>	<i>IX</i>
<i>Εισαγωγή</i>	<i>1</i>
1. Οστίτης ιστός και οστική αντοχή	3
1-1. Το οστό ως συνθετικό υλικό	3
1-2. Μικροκατασκευή οστίτη ιστού	4
1-3 Οστική αντοχή και εμβιομηχανική	5
1-3-1. Εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού ως μακροσκοπική κατασκευή	7
1-3-2. Εμβιομηχανική μελέτη του οστού ως υλικό	9
2. Οστική αντοχή κατά την παιδική και εφηβική ηλικία	12
2-1. Οστεοπόρωση στα παιδιά και στους εφήβους	12
2-2. Οστική αντοχή και μυϊκή ισχύς	15
2-3. Κατανοώντας τον αυξανόμενο σκελετό	16
2-4. Κατάγματα	18
2-4-1. Επιδημιολογία των καταγμάτων στα παιδιά	18
2-4-2. Η περίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων	19
2-4-3. Ειδικοί παράγοντες κινδύνου	20
3. Ακτινολογικές μέθοδοι αξιολόγησης οστικής αντοχής σε παιδιά και εφήβους	20
3-1. Τεχνικές εκτίμησης οστικής πυκνότητας-οστικής αντοχής σε παιδιά και εφήβους	20
3-2. Απορροφησιμετρία διπλευρειακής δέσμης ακτίνων Χ (DXA)	23
3-2-1. Επιφανειακή μέση οστική πυκνότητα (areal-BMD)	24

3-2-2. Ενδείξεις για τη διενέργεια παιδιατρικής DXA	25
3-2-3. Τεχνικές πτυχές της DXA	26
3-2-4. Ακρίβεια, επαναληψιμότητα και ελάχιστη σημαντική μεταβολή	30
3-2-5. Η χρήση της DXA στα νεογνά	30
3-2-6. Εκτίμηση των αποτελεσμάτων	31
3-2-7. Βάσεις δεδομένων	32
3-2-8. Ακτινολογική γνωμάτευση	33
3-2-9. Το αποτέλεσμα της DXA είναι ένας απλός αριθμός ή μία διάγνωση;	34
3-3. Μέθοδος ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας (QUS)	35
3-3-1. Βασικές αρχές	35
3-3-2. Πλεονεκτήματα- μειονεκτήματα και θέσεις εξέτασης	36
3-3-3. Μονάδες QUS	37
3-3-4. Παράμετροι μεθόδου QUS	38
3-3-5. Παρουσίαση μελετών	39
3-4. Ογκομετρική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (volumetric Quantitative Computed Tomography, vQCT)	43
3-4-1. Βασικές αρχές	43
3-4-2. Τεχνικά χαρακτηριστικά της εξέτασης	44
3-4-3. Αξιολόγηση αποτελεσμάτων	45
3-4-4. Εκτίμηση τιμών και οστική γεωμετρία	46
3-4-5. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της vQCT	47
3-5. Περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (pQCT)	48
3-5-1. Βασικές αρχές	48
3-5-2. Περιοχές μέτρησης και τεχνικά χαρακτηριστικά	51
3-5-3. Νέες εξελίξεις για την λειτουργική μονάδα οστού-μυός (με τη μέθοδο του pQCT)	52
3-5-4. Υψηλής ευκρίνειας περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (hr-pQCT)	53
3-5-5. Σύγκριση hr-pQCT και βιοψίας λαγόνιας ακρολοφίας	55
3-6. Η μέθοδος του μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI)	55
3-6-1. Βασικές αρχές	55
3-6-2. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της MRI	56
Συμπεράσματα	58
Βιβλιογραφία	60

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1-1: Το σπογγώδες και το φλοιώδες οστό διαφέρουν τόσο μορφολογικά, όσο και εμβιομηχανικά (τροποποιημένη από Λυρίτη, (2013) ^[4]	4
Εικόνα 1-2: Οι τρόποι φόρτισης του οστού (τροποποιημένη από Λυρίτη, (2013) ^[4]	8
Εικόνα 1-3: Η διαφορά των μακρών οστών νεαρών σε σχέση με ηλικιωμένων ατόμων (τροποποιημένη από Leonard, (2003) ^[20]	9
Εικόνα 1-4: Πειραματική συμπίεση ισχίου. α. συμπίεση κατά τη στάση, β. συμπίεση σε σενάριο πτώσης (τροποποιημένη από Langton, (2010) ^[22]	12
Εικόνα 1-5: Η καμπύλη τάσης-μήκυνσης (τροποποιημένη από Petit, (2005) ^[23]	12
Εικόνα 3-1: Ορισμοί των διαφόρων «διαμερισμάτων» και τύπων της οστικής πυκνότητας (τροποποιημένη από Rauch και Shönaeu, (2001) ^[61]	23
Εικόνα 3-2: Η επίδραση του μεγέθους του σκελετού στις μετρήσεις της DXA για τον υπολογισμό της areal-BMD (τροποποιημένη από Leonard, (2003) ^[20]	25
Εικόνα 3-3: Περιοχές μέτρησης στην παιδιατρική DXA (τροποποιημένη από Binkovitz, (2006) ^[55]	29
Εικόνα 3-4: Μέτρηση της πρώτης φάλαγγας του τρίτου δακτύλου με συσκευή Sunlight Omnisense (τροποποιημένη από Knapp, (2009) ^[100]	37
Εικόνα 3-5: Αρχή λειτουργίας α. μονάδος DBM Sonic και β. μονάδος Sunlight Omnisense. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση των υπερηχητικών κυμάτων. R=δέκτης, T=πομπός (τροποποιημένη από McDevitt, (2007) ^[102]	38
Εικόνα 3-6: Α. Οβελιαία τομή Ο.Μ.Σ.Σ. με αναγνώριση των προς εκτέλεση τομών (Ο1 έως Ο3 σπόνδυλοι), Β. οριοθέτηση περιοχής ενδιαφέροντος ROI (σπογγώδες τμήμα), C. Αποτελέσματα BMD σπογγώδους και φλοιώδους τμήματος σπονδύλων Ο1-Ο3 (τροποποιημένη από D'Elia, (2009) ^[125]	45
Εικόνα 3-7: Οι μετρήσεις της ρQCT αφορούν τόσο το σπογγώδες όσο και το φλοιώδες τμήμα του οστού στο αντιβράχιο ή στην κνήμη (τροποποιημένη από Leonard, (2003) ^[20]	50

Πίνακας Πινάκων

Πίνακας 2-1: Οι πιο συχνές μορφές πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης στα παιδιά σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία (τροποποιημένο από Bianchi, (2007) ^[10]	14
Πίνακας 2-2: Οι πιο συχνές αιτίες δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης στους παιδιατρικού ασθενείς σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία (τροποποιημένο από Bianchi, (2007) ^[10] .	15
Πίνακας 3-1: Σύγκριση των τιμών του παιδιατρικού και του λογισμικού ενηλίκων, στην ανάλυση των αποτελεσμάτων της DXA, σε παιδιατρικό ασθενή (τροποποιημένο από Binkovitz, (2006) ^[59]	29
Πίνακας 3-2: Οι θέσεις της International Society of Clinical Densitometry (ISCD) σχετικά με τη χρήση της DXA στη διαγνωστική προσέγγιση του παιδιατρικού πληθυσμού (αγόρια και κορίτσια κάτω των 20 ετών) (τροποποιημένο από Borges, (2006) ^[94]	34
Πίνακας 3-3: Περίληψη των 12 μελετών για την χρήση της QUS σε νεογνά και βρέφη (τροποποιημένο από McDevitt, (2007) ^[102]	42
Πίνακας 3-4: Σύγκριση τεχνικών αξιολόγησης της οστικής αντοχής, με τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς αυτών (τροποποιημένο από Zemel, (2011) ^[163]	54

Πρόλογος

Ο οστίτης ιστός αποτέλεσε για πολλές δεκαετίες πεδίο ενδεδειγμένης μελέτης για τους ερευνητές, καθώς η καθημερινή κλινική πράξη και κατ' επέκταση οι ανάγκες των ασθενών, ωθούν την σύγχρονη ιατρική επιστήμη στην διαλεύκανση της παθοφυσιολογίας και τη θεραπεία των διαφόρων νοσημάτων των οστών. Η μεγάλη ποικιλία των μεταβολικών νοσημάτων αυτών και το κόστος της θεραπείας σε παγκόσμιο επίπεδο, κάνουν επιτακτική την ανάγκη για τη συνέχιση της έρευνας με κύριο γνώμονα την ακριβέστερη διάγνωση και την εύστοχη θεραπεία.

Στην ιδιαίτερη περίπτωση του παιδιατρικού και εφηβικού πληθυσμού, όπου το αντικείμενο μελέτης αφορά έναν δυναμικά αναπτυσσόμενο σκελετό, η ανάγκη ασφαλούς διάγνωσης και θεραπευτικής παρέμβασης φαντάζει επιτακτικότερη. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη περίπτωση ο αυξανόμενος σκελετός, με βάση τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα, αποτελεί και την σημαντικότερη τροχοπέδη για τις σημερινές διαγνωστικές μεθόδους.

Ο ρόλος της Ακτινολογίας στις διάφορες απεικονιστικές-διαγνωστικές μεθόδους, αποτελεί σήμερα τον ακρογωνιαίο λίθο στον τομέα της διάγνωσης των νοσημάτων των οστών και στην αξιολόγηση της οστικής αντοχής. Η εκτίμηση και η αξιολόγηση της οστικής υγείας-αντοχής των παιδιών και των εφήβων, είναι μία ιδιαίτερη πρόκληση για την σύγχρονη ακτινοδιαγνωστική, η οποία οφείλει να δώσει ασφαλείς απαντήσεις και συμπεράσματα για αυτή την ευαίσθητη πληθυσμιακή ομάδα καθώς είναι αποδεκτό από όλη την ιατρική επιστημονική κοινότητα ότι η οστική υγεία κατά την παιδική και εφηβική ηλικία αποτελεί παρακαταθήκη του σκελετού για τα επόμενα χρόνια.

Εισαγωγή

Στο ανθρώπινο σώμα υπάρχουν κατά την γέννηση περίπου 300 διαφορετικά οστά, τα οποία συνοστεώνονται για να εναπομείνουν τελικά κατά την ενήλικη ζωή 206 οστά και τα οποία έχουν την ίδια κατασκευή σε μικροσκοπικό επίπεδο, αλλά το καθένα βρίσκεται σε διαφορετικό μηχανικό περιβάλλον εντός του οποίου εκδηλώνει τη δράση του. Τα οστά παρουσιάζουν σημαντική αντοχή στις καταπονήσεις καταλαμβάνοντας μικρό σχετικά όγκο έχοντας μικρό σχετικό βάρος και είναι ταυτόχρονα ανθεκτικά, σκληρά και ελαφριά. Το σκελετικό σύστημα αποτελεί το 17% του βάρους του ανθρώπινου σώματος.

Οι λειτουργίες που εξυπηρετεί το σκελετικό σύστημα είναι:

1. Η διατήρηση του σχήματος του σώματος.
2. Η προστασία του εγκεφάλου, της μήτρας και άλλων οργάνων.
3. Η υποδοχή οργάνων όπως η καρδιά, οι πνεύμονες και ο μυελός των οστών.
4. Η προσφορά εστιών πρόσφυσης των μυών και των τενόντων, καθιστώντας δυνατή τη λειτουργία της κίνησης.
5. Ο αποθηκευτικός χώρος μετάλλων όπως το ασβέστιο, ο φωσφόρος και η συμμετοχή στην ομοιοστασία τους.
6. Η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας.
7. Η παραγωγή των έμμορφων στοιχείων του αίματος.

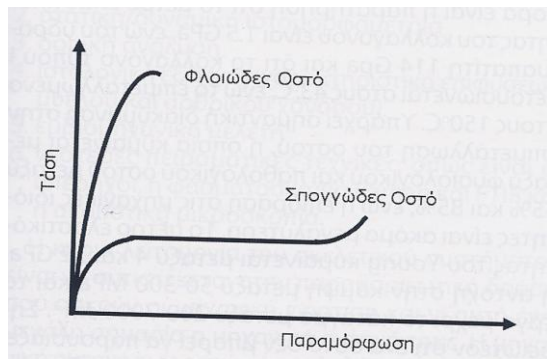
Τα οστά αποτελούνται από περισσότερους ιστούς που βρίσκονται σε λειτουργική αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Όπως κάθε ιστός, περικλείουν κύτταρα που βρίσκονται εμβαπτισμένα σε αποτιτανωμένη θεμέλια ουσία. Τα οργανικά άλατα που συμμετέχουν στην αποτιάνωση του οστού είναι κυρίως ανθρακικό ασβέστιο (7%), φωσφορικό ασβέστιο (85%) και σε μικρότερη αναλογία νάτριο και μαγνήσιο. Εντός της θεμέλιας ουσίας βρίσκονται ίνες κολλαγόνου οι οποίες μαζί με τα κύτταρα αποτελούν το οργανικό τμήμα του οστίτη ιστού. Από μηχανική άποψη, ο όρος οστό αναφέρεται στην οικογένεια των βιοϋλικών που έχουν ως βασική δομική μονάδα την επιμεταλλωμένη ίνα κολλαγόνου. Οι ιδιαιτερότητες του οστίτη ιστού σε σχέση με τα άλλα βιοϋλικά

αφορούν την αγγείωση, τον μεταβολισμό, τη δυνατότητα αποκατάστασης των βλαβών που προκύπτουν από τη μηχανική καταπόνηση και τέλος τη δυνατότητα προσαρμογής της πυκνότητας και της κατανομής του ως απάντηση σε εξωγενή και ενδογενή ερεθίσματα.

1 Οστίτης ιστός και οστική αντοχή

1-1 Το οστό ως συνθετικό υλικό

Τα περισσότερα συνθετικά και φυσικά υλικά όπως το οστό παρουσιάζουν ιεραρχική δομή. Αποτελούνται δηλαδή από στοιχεία που έχουν και αυτά δομή μέχρι το μικροσκοπικό και το υπομικροσκοπικό επίπεδο. Σε μακροσκοπικό επίπεδο τα οστά αποτελούνται από φλοιώδες και σπογγώδες τμήμα, δύο διαφορετικά λειτουργικώς δομικά συστατικά. Το φλοιώδες οστό αποτελεί το 80% του σκελετού και εντοπίζεται στο εξωτερικό περίβλημα των οστών και κυρίως στα άκρα^[1]. Το σπογγώδες οστό εντοπίζεται εντός των οστών, ιδίως στις μεταφύσεις των μακρών οστών και στους σπονδύλους^[2, 3]. Η πορωτικότητα του φλοιώδους οστού κυμαίνεται μεταξύ 5-30% και του σπογγώδους οστού 30-90%. Οι αβέρσειοι σωλήνες αποτελούν το 4,5-6% του όγκου του φλοιώδους οστού, οι μικροσωληνίσκοι το 1,5% και οι θέσεις των οστεοκυττάρων το 0,8%. Τόσο το σπογγώδες όσο και το φλοιώδες οστό είναι δυνατόν να θεωρηθούν από μηχανικής άποψης ως το ίδιο υλικό με διαφορετική πυκνότητα, αν και η πυκνότητα δεν αποτελεί το μόνο καθοριστικό διακριτικό στοιχείο. Το σπογγώδες οστό παρουσιάζει πολλά κοινά μηχανικά χαρακτηριστικά με τα συνθετικά πορώδη υλικά. Η ανάμειξη και των δύο ειδών οστίτη ιστού προκειμένου να δημιουργηθούν τα οστά, αυξάνει σημαντικά την οστική αντοχή σε σχέση με αυτή που θα παρουσιαζόταν εάν το οστό αποτελέιτο μόνο από ένα είδος οστίτη ιστού. Η διαφορά των δύο μορφών οστίτη ιστού εντοπίζεται στην μικροσκοπική τους κατασκευή, γεγονός στο οποίο οφείλεται και η διαφορετική μηχανική συμπεριφορά τους (Εικόνα 1-1). Σημαντική είναι επίσης και η διαφορά στη μεταβολική τους δραστηριότητα. Το σπογγώδες οστό παρουσιάζει μεγαλύτερο λόγο επιφάνειας-όγκου από το φλοιώδες, ενώ ο ετήσιος ρυθμός οστικής ανακατασκευής στο σπογγώδες οστό είναι περίπου 25% και στο φλοιώδες 2-3%. Το σπογγώδες οστό παρουσιάζει μικρότερη αντοχή από το φλοιώδες, έχει όμως τη δυνατότητα πολύ μεγαλύτερης παραμόρφωσης πριν επέλθει η μηχανική αποτυχία.



Εικόνα 1-1: Το σπογγώδες και το φλοιώδες οστό διαφέρουν τόσο μορφολογικά, όσο και εμβιομηχανικά (τροποποιημένη από Λυρίτη, (2013)^[4]

1-2 Μικροκατασκευή οστίτη ιστού

Το οστό είναι, από εμβιομηχανικής άποψης, ένα συνθετικό υλικό που αποτελείται από διαφορετικούς τύπους ιστών. Ο οστίτης ιστός αποτελείται κατά 10% από κολλαγόνο, κατά 65% από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη και κατά 25% από νερό. Η βασική κατασκευή του οστού περιλαμβάνει την αποτιτανωμένη θεμέλια ουσία, η οποία ενισχύεται με ίνες κολλαγόνου. Σε μικροσκοπικό επίπεδο αποτελείται από κύτταρα και εξωκυττάρια ουσία. Η εξωκυττάρια ουσία αποτελείται από τη θεμέλια ουσία που περιέχει νερό, ίνες κολλαγόνου, πρωτεογλυκάνες και από κρυστάλλους υδροξυαπατίτη, οι οποίοι αποτελούνται κυρίως από φωσφορικό ασβέστιο. Οι κρύσταλλοι περιέχουν διάφορες προσμίξεις, οι οποίες μειώνουν τη δομική αντοχή τους και αυξάνουν τη διαλυτότητά τους. Μεταξύ αλλά και γύρω από τις ίνες κολλαγόνου υπάρχουν κενές θέσεις εντός των οποίων εισέρχονται οι κρύσταλλοι το μέγιστο μέγεθος των οποίων είναι 200Å. Οι ίνες κολλαγόνου δεν κατευθύνονται επιμήκως, αλλά διασταυρώνονται σε γωνία 45° η οποία μπορεί να φθάσει και τις 90°, αυξάνοντας σημαντικά την ανισοτροπία του οστού και δημιουργώντας πετάλια^[5]. Οι άλυστοι του κολλαγόνου συνδέονται μεταξύ τους με μία ουσία, ενώ οι κρύσταλλοι συνδέονται με ηλεκτροχημικούς δεσμούς αυξάνοντας τη συνολική μηχανική αντοχή του οστού.

Το οστό είναι ταυτόχρονα σκληρό, εξαιτίας της παρουσίας των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη και ανθεκτικό εξαιτίας της παρουσίας των ινών κολλαγόνου^[6, 7, 8, 9]. Το κολλαγόνο συνεισφέρει σημαντικά στην αντοχή του οστού στον

ελκυσμό, αλλά όχι και στη συμπίεση εξαιτίας του υψηλού λόγου μήκους/πλάτους που παρουσιάζουν οι άλυσσοι, με αποτέλεσμα να λυγίζει εύκολα. Το κολλαγόνο επηρεάζει τη σκληρότητα, αλλά έχει μικρή επίδραση στην ακαμψία του οστού ενώ ο κρύσταλλος του υδροξυαπατίτη συνεισφέρει περισσότερο στην αντοχή σε συμπίεση. Το οστό μπορεί να προσομοιάσει με το σκυρόδεμα το οποίο αντιστέκεται σε υψηλές δυνάμεις συμπίεσης αλλά όχι και σε ελκυσμό (οπλισμός του σκυροδέματος με την προσθήκη ατσάλινων ράβδων αυξάνει την αντοχή σε ελκυσμό αλλά και σε σύνθετες φορτίσεις). Ενδεικτική της διαφοράς στη μηχανική συμπεριφορά είναι η παρατήρηση ότι το μέτρο ελαστικότητας του κολλαγόνου είναι 1,5 GPa, ενώ του υδροξυαπατίτη 114 GPa και ότι το κολλαγόνο τύπου I μετουσιώνεται στους 43°C, ενώ το επιμεταλλωμένο στους 150°C. Υπάρχει σημαντική διακύμανση στην επιμετάλλωση του οστού, η οποία κυμαίνεται μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού οστού μεταξύ 45% και 85%, ενώ η επίδραση στις μηχανικές ιδιότητες είναι ακόμη μεγαλύτερη. Το μέτρο ελαστικότητας του Young κυμαίνεται μεταξύ 4 και 32 GPa, η αντοχή στην κάμψη μεταξύ 50-300 MPa και το έργο μέχρι το κάταγμα μεταξύ 200-700 J/m². Σημαντικός βαθμός επιμετάλλωσης έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υψηλού μέτρου ελαστικότητας, αλλά με μικρή απορρόφηση ενέργειας, η οποία είναι μέτρο σκληρότητας του υλικού. Μέσες τιμές επιμετάλλωσης συνδυάζονται με υψηλές τιμές απορρόφησης ενέργειας, αλλά με χαμηλές τιμές μέτρου ελαστικότητας και ενδιάμεσες τιμές αντοχής. Εν τέλει η επίδραση της επιμετάλλωσης οφείλεται στην αδυναμία των ανεπαρκώς ή υπερβολικά ανεπτυγμένων κρυστάλλων να εμποδίσουν τη δημιουργία και την επέκταση των μικρορογμών.

1-3 Οστική αντοχή και εμβιομηχανική

“An engineer would laugh if asked to predict the behavior (of whatever kind) of a very complex structure like the proximal femur, given only the information available to the clinician” – Wentworth Thompson, 1942^[10].

Η οστική αντοχή και η μέγιστη τιμή της, ορίζεται εμβιομηχανικά ως το φορτίο που οδηγεί σε τέτοια παραμόρφωση που να προκαλείται κάταγμα. Ο όρος της

οστικής αντοχής περιλαμβάνει το σύνολο των στοιχείων και των χαρακτηριστικών, τα οποία επηρεάζουν την ικανότητα του οστίτη ιστού να αντισταθεί στο κάταγμα^[11]. Εξαρτάται τόσο από τη ποσότητα της οστικής μάζας, όσο και από την αρχιτεκτονική και την ποιότητα του οστού. Η κύρια λειτουργία του ερειστικού συστήματος είναι να αντιστέκεται στην παραμορφωτική επίδραση των μηχανικών φορτίσεων, έτσι τα οστά θα πρέπει να είναι ταυτόχρονα σκληρά και άκαμπτα αυξάνοντας κατά αυτόν τον τρόπο τη μηχανική αντοχή τους. Η μηχανική αντοχή των οστών τυπικά ελέγχεται σε δύο επίπεδα: στο επίπεδο του υλικού και στο επίπεδο του οστού ως τρισδιάστατη κατασκευή. Οι ιδιότητες του οστού ως υλικό διαφέρουν από τις ιδιότητες του οστού ως κατασκευή και θα πρέπει να μελετώνται ξεχωριστά^[12, 13]. Οι ιδιότητες του οστού ως υλικό εξαρτώνται από την μικροσκοπική κατασκευή και τις ιδιότητές του, ενώ οι ιδιότητες ως κατασκευή εξαρτώνται από το μέγεθος, την κατανομή της μάζας, τη μακροσκοπική γεωμετρία και την εσωτερική αρχιτεκτονική κατασκευή, χαρακτηριστικά που διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών οστών, διαφορετικών ατόμων και διαφορετικών ζωικών ειδών. Οι μηχανικές ιδιότητες του οστού ως υλικό μεταβάλλονται ελάχιστα με την πάροδο της ηλικίας, ενώ οι μεταβολές της αντοχής του οφείλονται συχνά σε μεταβολές της μακροσκοπικής διαμόρφωσης που οφείλεται στο φαινόμενο της ανακατασκευής. Τόσο η οστική μάζα όσο και η οστική πυκνότητα εξαρτώνται από το μέγεθος του οστού και ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την αντοχή του^[14, 15, 16, 17].

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την οστική αντοχή είναι οι παρακάτω:

1. Το είδος και το μέγεθος της μηχανικής φόρτισης. Δυνάμεις ελκυσμού δημιουργούν εγκάρσια κατάγματα, συμπιεστικές δυνάμεις λοξά και στροφικές σπειροειδή.
2. Η κατεύθυνση της μηχανικής φόρτισης. Το οστό είναι ανισοτροπικό υλικό, επομένως οι ιδιότητές του εξαρτώνται από τον άξονα κατά τον οποίο φορτίζεται. Παρουσιάζεται λοιπόν, ισχυρότερο στον επιμήκη άξονα, παρά στον εγκάρσιο.

3. Ο ρυθμός και η ταχύτητα της μηχανικής φόρτισης. Ταχεία φόρτιση προκαλεί αύξηση του μέτρου ελαστικότητας και της μέγιστης δύναμης.
4. Το είδος και την κατάσταση του υλικού. Οι μηχανικές ιδιότητες του ξηρού οστού διαφέρουν από αυτές του φυσιολογικού.
5. Τα φυσικά χαρακτηριστικά του οστού στο οποίο εξασκείται μία δύναμη, δηλαδή την επιφάνεια διατομής, το γεωμετρικό σχήμα και την πυκνότητα.

Η μείωση της οστικής αντοχής αφορά:

1. Την ελαττωμένη οστική μάζα.
2. Τη κακή ποιότητα του οστού.
3. Τον αυξημένο ρυθμό της οστικής απώλειας (μικροδιατρήσεις οστεοδοκίδων).
4. Την διαταραχή της εξωτερικής και της εσωτερικής γεωμετρίας του οστού. Η εξωτερική γεωμετρία εκφράζεται με την εξωτερική περίμετρο των οστών, μεταβάλλεται ανάλογα με τη δραστηριότητα της υποπεριοστικής οστεογένεσης και αποκτάται κυρίως κατά την περίοδο της σκελετικής αύξησης. Από την άλλη, η εσωτερική γεωμετρία αποτελεί μία πολύπλοκη έννοια που περιλαμβάνει κρίσιμες μεταβολές στις διαστάσεις των οστών όπως για παράδειγμα το πάχος των οστεοδοκίδων, την απόσταση αυτών, τον αριθμό των δοκιδικών διατρήσεων και τον αριθμό των ανακατασκευαζομένων οστικών μονάδων.

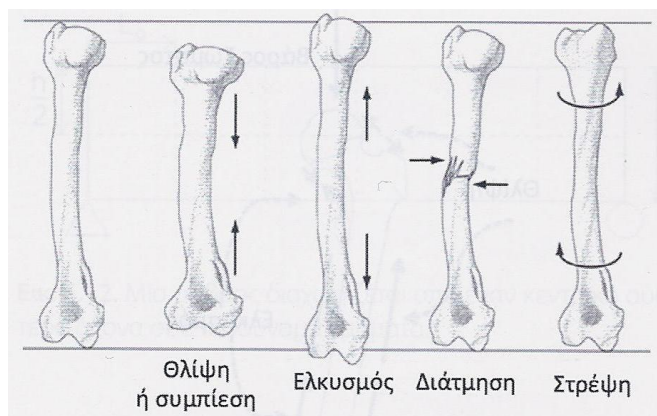
1-3-1 Εμβιομηχανικές ιδιότητες του οστού ως μακροσκοπική κατασκευή

Όταν ένα υλικό υποστεί την επίδραση μιας δύναμης αυτό παραμορφώνεται και η σχέση του εφαρμοζόμενου φορτίου με την προκύπτουσα παραμόρφωση καθορίζει τις ιδιότητές του^[18, 19]. Διαφορετικά υλικά παρουσιάζουν διαφορετικές ιδιότητες όπως συμβαίνει και με τα διαφορετικού σχήματος και λειτουργίας οστά.

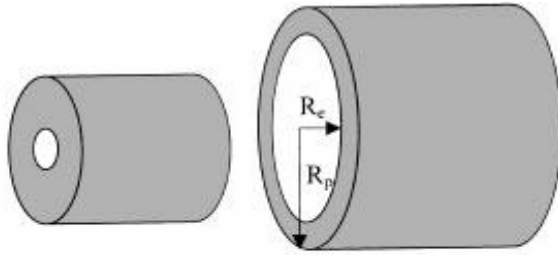
Υπάρχουν τέσσερις βασικοί τύποι φόρτισης των οστών: η συμπίεση, ο ελκυσμός, η διάτμηση και η στρέψη (Εικόνα 1-2). Σε πραγματικές συνθήκες σε

κάθε οστό ασκείται συνδυασμός των παραπάνω φορτίσεων ο οποίος διαφέρει σε κάθε οστό εξαιτίας του ασύμμετρου σχήματός του. Για παράδειγμα η φόρτιση της κεφαλής του μηριαίου οστού οδηγεί σε ανάπτυξη συμπιεστικών δυνάμεων στον έσω φλοιό και δυνάμεων ελκυσμού στον έξω φλοιό του οστού.

Μεγάλη σημασία στην οστική αντοχή έχει η κατανομή του οστού στο χώρο, η οποία εκφράζεται με την παράμετρο που αποκαλείται Μάζα Αδράνειας= $\pi(R^4 - r^4)/4$ όπου R η εξωτερική διάμετρος και r η εσωτερική διάμετρος του οστού. Αφού η μάζα αδράνειας είναι ανάλογη της 4^{ης} δύναμης της διαμέτρου του οστού διπλασιάζοντας τη διάμετρο, χωρίς μεταβολή της οστικής μάζας, η αντοχή σε κάμψη αυξάνεται κατά οχτώ φορές. Παράδειγμα αποτελούν τα μακρά οστά των ηλικιωμένων στα οποία η μείωση της οστικής μάζας αντirroπείται με τη διεύρυνση της μυελικής κοιλότητας αυξάνοντας την αντοχή του οστού (Εικόνα 1-3). Σε γενικές γραμμές, όσο μεγαλύτερη είναι η οστική μάζα τόσο μεγαλύτερη αναμένεται να είναι και η αντοχή του οστού, αφού μεγαλύτερη ποσότητα οστού θα κατανέμεται γύρω από τον κεντρικό άξονά του.



Εικόνα 1-2: Οι τρόποι φόρτισης του οστού (τροποποιημένη από Λυρίτη, (2013)^[4]



Εικόνα 1-3: Η διαφορά των μακρών οστών νεαρών σε σχέση με ηλικιωμένων ατόμων (τροποποιημένη από Leonard, (2003)^[20]

1-3-2 Εμβιομηχανική μελέτη του οστού ως υλικό

Για να μετρηθούν οι μηχανικές ιδιότητες ενός υλικού, δείγμα του διαμορφώνεται με κατάλληλο τρόπο δημιουργώντας ένα δοκίμιο το οποίο τοποθετείται στην αντίστοιχη μηχανή μέτρησης. Τα άκρα του δοκιμίου σταθεροποιούνται στα αντίστοιχα άκρα της μηχανής και ακολούθως ασκείται φόρτιση στην κατεύθυνση που έχει ορισθεί ενώ ταυτόχρονα μετράται το φορτίο που ασκείται καθώς και η μεταβολή του σχήματος του δοκιμίου (Εικόνα 1-4)^[18].

Κατά τη φόρτιση του δοκιμίου καταγράφεται η καμπύλη φορτίου-παραμόρφωσης, από την οποία υπολογίζονται οι παρακάτω παράμετροι:

1. Μέγιστο φορτίο θραύσης (N).
2. Παραμόρφωση του οστού προ της θραύσης (mm).
3. Ακαμψία (η κλίση της καμπύλης φορτίου-παραμόρφωσης μεταξύ του 20% και 70% του μέγιστου φορτίου N/mm).
4. Απορρόφηση ενέργειας (η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη, J.m).

Οι παραπάνω μετρήσεις είναι χρήσιμες για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων μελέτης και των μαρτύρων σε μια συγκεκριμένη μελέτη, αλλά δεν είναι δυνατή η σύγκριση μεταξύ διαφορετικών μελετών, αφού οι εμβιομηχανικές ιδιότητες εξαρτώνται από το μέγεθος, το σχήμα, την πυκνότητα και τη μάζα του οστού. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος εισήχθησαν οι έννοιες της τάσης και της μήκυνσης. Εσωτερική τάση (stress, $\sigma = F/A$) ορίζεται η δύναμη που ασκείται ανά μονάδα επιφανείας του οστού και μετράται σε N/m^2 . Η μήκυνση

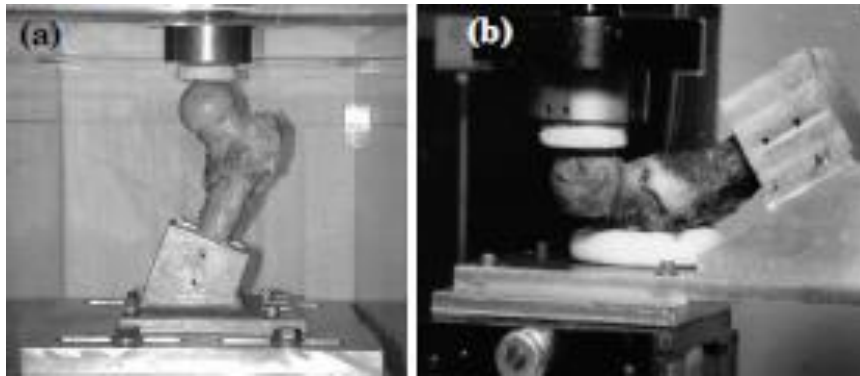
είναι η μεταβολή του μήκους του εξεταζόμενου υλικού σε σχέση με το αρχικό μήκος του. Αποτελεί παράμετρο χωρίς διαστάσεις και εκφράζεται ως ποσοστό (%). Στο οστό κατά την συμπίεση δημιουργείται μήκυνση περίπου 0,3% ενώ η μηχανική αποτυχία αρχίζει να παρουσιάζεται όταν φθάσει το 0,7%. Σε ελκυσμό η μέγιστη μήκυνση ανέρχεται σε 1,2% και σε διάτμηση σε 1,5%. Κατά τη διάτμηση οι δυνάμεις δρουν παράλληλα και σε αντίθετη κατεύθυνση ενώ οι διάφορες στιβάδες του υλικού ολισθαίνουν μεταξύ τους. Η μήκυνση που δημιουργείται κατά την εφαρμογή διατμητικών δυνάμεων μετράται με τη γωνία κατά την οποία έχει παραμορφωθεί το υλικό. Η τάση και η μήκυνση δεν εξαρτώνται από το σχήμα ή το μέγεθος του οστού και επιτρέπουν την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών, σε αντίθεση με το φορτίο και την παραμόρφωση που εξαρτώνται απόλυτα από τις συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες από τις οποίες προέκυψαν (Εικόνα 1-5).

Υλικά που επιμηκύνονται πολύ προ της μηχανικής αποτυχίας τους χωρίς να υποστούν θραύση ονομάζονται όλκιμα, ενώ, αντίθετα, υλικά που υφίστανται θραύση σύντομα ονομάζονται ψαθυρά. Η ανόργανη φάση του οστίτη ιστού προσφέρει αντοχή στο οστό αλλά η υπέρμετρη επιμετάλλωση του κολλαγόνου, όπως συμβαίνει στην οστεοπέτρωση, μετατρέπει τον οστίτη ιστό σε ψαθυρό υλικό, με αποτέλεσμα το οστό να υφίσταται θραύση μετά από απορρόφηση μικρής ποσότητας ενέργειας. Αντιθέτως, μείωση της επιμετάλλωσης του ιστού, όπως συμβαίνει στην οστεομαλακία, καθιστά το οστό όλκιμο και υφίσταται θραύση μετά από σημαντική πλαστική παραμόρφωση,

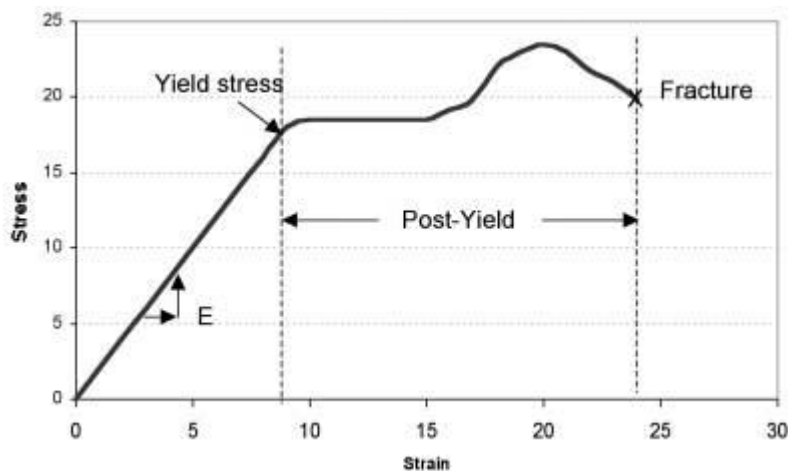
Σε πειραματικά πρότυπα επιμύων με ατελή οστεογένεση η παραμόρφωση του οστού προτού αυτό υποστεί θραύση αυξάνει κατά 60%. Στην ατελή οστεογένεση μεταλλάξεις στη δομή του κολλαγόνου τύπου I αυξάνουν την ψαθυρότητα των οστών. Η μείωση της ποσότητας και των δεσμών μεταξύ των ινών κολλαγόνου επηρεάζει επίσης σημαντικά και τη μηχανική αντοχή του οστού. Πέραν των αλλοιώσεων στην ποσότητα και στην ποιότητα του κολλαγόνου, μεταβολές στην ανόργανη θεμέλια ουσία και ιδίως στους κρυστάλλους υδροξυαπατίτη μειώνουν σημαντικά την οστική αντοχή.

Το οστό ως υλικό είναι ποροελαστικό δηλαδή η παραμόρφωση που υφίσταται κατά τη φόρτιση προϋποθέτει τη μετακίνηση ποσοτήτων υγρού, το οποίο είναι ασυμπίεστο. Το οστό με τα πολλαπλά αβέρσεια συστήματα είναι δυνατό να παρομοιαστεί με το άθροισμα πλαστικών ράβδων. Μια ομοιογενής πλαστική ράβδος υφίσταται σχετικά εύκολη θραύση συγκριτικά με το άθροισμα μικρότερων ράβδων από το ίδιο υλικό που είναι περισσότερες ανθεκτικές.

Η μήκυνση του οστού ως αποτέλεσμα φόρτισης καθορίζει τη συμπεριφορά στα μηχανικά ερεθίσματα. Όταν η μέγιστη μήκυνση είναι μικρότερη των 50 μE παρουσιάζεται οστική απορρόφηση. Μηκύνσεις μεγαλύτερες των 1.500 μE ενεργοποιούν τη δημιουργία πεταλιώδους οστού και μεγαλύτερες των 3.000 μE προκαλούν την παραγωγή άωρου οστού. Ακόμα μεγαλύτερες επιμηκύνσεις προκαλούν την άθροιση βλαβών και οδηγούν στη μηχανική αποτυχία. Το όριο αντοχής του οστού είναι τα 25.000 μE . Η άμεση μέτρηση των μηκύνσεων στην επιφάνεια των οστών είναι δυνατή αλλά με σημαντική διακύμανση, αλλά η μέγιστη τιμή τους υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι της τάξεως των 2.000-3.000 μE . Μία ακόμα σημαντική ιδιότητα των οστών αλλά και των συνδέσμων είναι η χρονοεξαρτώμενη μηχανική συμπεριφορά, η οποία αποκαλείται γλοιοελαστικότητα και οφείλεται στην περιεκτικότητα αυτών σε νερό και μυελό. Σε αυτή την περίπτωση η σχέση μεταξύ τάσης και παραμόρφωσης δεν είναι σταθερή, αλλά εξαρτάται από τον χρόνο εφαρμογής της δύναμης. Όσο ταχύτερος είναι ο ρυθμός φόρτισης των γλοιοελαστικών υλικών, τόσο μεγαλύτερη είναι η απορρόφηση ενέργειας πριν από την πρόκληση κατάγματος. Για παράδειγμα στο μηριαίο οστό, όταν αυξηθεί ο ρυθμός φόρτισης κατά 50 φορές, το φορτίο θραύσης αυξάνει κατά 20%^[21].



Εικόνα 1-4: Πειραματική συμπίεση ισχίου. α. συμπίεση κατά τη στάση, β. συμπίεση σε σενάριο πτώσης (τροποποιημένη από Langton, (2010)^[22])



Εικόνα 1-5: Η καμπύλη τάσης-μήκυνσης (τροποποιημένη από Petit, (2005)^[23])

2 Οστική αντοχή κατά την παιδική και εφηβική ηλικία

2-1 Οστεοπόρωση στα παιδιά και στους εφήβους

“The bone material of a young child is very different in its mechanical properties from those of a young adult, yet at all intermediate times the bone must remain functional” – JD Currey^[24].

Τα τελευταία χρόνια, το ζήτημα της χαμηλής οστικής μάζας/οστικής πυκνότητας στα παιδιά και στους εφήβους έχει προσελκύσει σε μεγάλο βαθμό, το ενδιαφέρον τόσο των κλινικών ιατρών όσο και των ερευνητών. Από

τη μία πλευρά υπάρχει η επίγνωση ότι η οστική μάζα η οποία αποκτάται κατά την περίοδο της αύξησης και της ανάπτυξης, είναι κύριος καθοριστικός παράγοντας για την εγκατάσταση ή όχι μελλοντικής οστεοπόρωσης και από την άλλη πλευρά η νόσος της οστεοπόρωσης αυξάνει τον επιπολασμό της όλο και περισσότερο σε νέους σε ηλικία ασθενείς.

Οστεοπόρωση ορίζεται ως η σκελετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη αντοχή των οστών και η οποία προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος^[25], ορολογία η οποία τονίζει την ύπαρξη παραγόντων πέρα της οστικής μάζας, οι οποίοι συμβάλλουν στην αντοχή των οστών. Όσον αφορά τους ενήλικες υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η τιμή της οστικής πυκνότητας (BMD) είναι ικανός προγνωστικός παράγοντας για τον κίνδυνο κατάγματος και έχει υπολογιστεί ότι η πιθανότητα του κατάγματος διπλασιάζεται για κάθε μείωση κατά 1 SD κάτω από τη μέση τιμή υγιών ατόμων νεαρής ηλικίας και του ίδιου φύλου. Ο παραπάνω συλλογισμός τίθεται υπό αμφισβήτηση στην περίπτωση των παιδιών και των εφήβων, όπου σκελετός είναι αναπτυσσόμενος και η διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι ευρέως αποδεκτό ότι δεν μπορεί να τεθεί λαμβάνοντας υπόψη μόνο τη τιμή της οστικής πυκνότητας. Σήμερα από μία σειρά μελετών αναδεικνύονται κάποια προκαταρκτικά στοιχεία για την αξία της οστικής πυκνότητας στην εκτίμηση της οστικής αντοχής σε έναν αναπτυσσόμενο σκελετό^[26, 27].

Στα παιδιά και τους εφήβους αναδεικνύονται δύο τύποι οστεοπόρωσης, η πρωτοπαθής και η δευτεροπαθής. Οι μορφές πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης είναι σχετικά σπάνιες και παρουσιάζουν οικογενή ή γενετικά καθορισμένο χαρακτήρα (Πίνακας 2-1). Τα πολλαπλά κατάγματα παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα και επηρεάζουν σημαντικά τη ποιότητα ζωής των ασθενών. Για παράδειγμα η ατελής οστεογένεση ταξινομείται ως μία μορφή οστεοπόρωσης, ενώ οφείλεται σε γενετική μετάλλαξη γονιδίου που αφορά τη δομή του κολλαγόνου. Επίσης η ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα κατάγματα, συμπεριλαμβανομένων και των συμπτωστικών καταγμάτων των σπονδύλων.

Από την άλλη οι δευτεροπαθείς μορφές της οστεοπόρωσης παρατηρούνται συνήθως σε χρόνιες νόσους (Πίνακας 2-2). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η χαμηλή οστική μάζα και ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος είναι συνέπεια της πρωτοπαθούς νόσου (λόγω μειωμένης φυσικής δραστηριότητας, συνδρόμου δυσαπορρόφησης, κακής θρέψης, ορμονικών και μεταβολικών διαταραχών, υποβιταμίνωσης-D, κτλ) και/ή της θεραπευτικής αγωγής (για παράδειγμα η λήψη κορτικοστεροϊδών και ανοσοκατασταλτικών). Η αντιμετώπιση των παραπάνω καταστάσεων αποτελεί σήμερα ιδιαίτερη πρόκληση για τους επιστήμονες που ασχολούνται με την οστική υγεία των παιδιατρικών ασθενών.

Primary Osteoporosis

- (1) Idiopathic juvenile osteoporosis
 - (2) Heritable disorders of connective tissue
 - Osteogenesis imperfecta
 - Ehler-Danlos syndrome
 - Bruck syndrome
 - Marfan syndrome
 - Osteoporosis pseudoglioma syndrome
 - Homocystinuria
-

Πίνακας 2-1: Οι πιο συχνές μορφές πρωτοπαθούς οστεοπόρωσης στα παιδιά σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία (τροποποιημένο από Bianchi, (2007)^[10]

Main causes of secondary osteoporosis

- (1) Neuromuscular disorders
 - Cerebral palsy
 - Duchenne muscular dystrophy
 - Prolonged immobilization
 - (2) Chronic diseases
 - Leukemia
 - Diffuse connective tissue diseases
 - Cystic fibrosis
 - Inflammatory bowel diseases
 - Malabsorption syndromes (celiac disease)
 - Thalassemia
 - Primary biliary cirrhosis
 - Nephropathies (nephrotic syndrome)
 - Anorexia nervosa
 - Organ transplants
 - HIV infection
 - (3) Endocrine diseases
 - Delayed puberty
 - Hypogonadism
 - Turner syndrome
 - Growth hormone deficiency
 - Hyperthyroidism
 - Juvenile diabetes mellitus
 - Hyperprolactinemia
 - Cushing syndrome
 - (4) Inborn errors of metabolism
 - Protein intolerance
 - Glycogen storage diseases
 - Galactosaemia
 - Gaucher disease
 - (5) Iatrogenic
 - Glucocorticoids
 - Methotrexate
 - Cyclosporine
 - Heparin
 - Radiotherapy
 - Anticonvulsant drugs
-

Πίνακας 2-2: Οι πιο συχνές αιτίες δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης στους παιδιατρικού ασθενείς σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία (τροποποιημένο από Bianchi, (2007)^[10]

2-2 Οστική αντοχή και μυϊκή ισχύς

“Muscle and bone for instance, are inseparably associated and connected; they are moulded one with another; they come into being together and act and react together”- D’ Arcy Wentworth Thompson, 1942^[10]

Μία πρωτοποριακή προσέγγιση του ορισμού της οστεοπόρωσης στους νέους, βασίζεται στην σχέση μεταξύ της οστικής μάζας (BMC) ή της οστικής

πυκνότητας (BMD) και της μυϊκής μάζας. Παραδοσιακά, η οστική μάζα συσχετίζεται άμεσα με το βάρος του σώματος και η επιρροή της βαρύτητας σε αυτή θεωρείται ως ο πιο σημαντικός φυσικός παράγοντας. Ωστόσο, μετά από μία συστηματική ανάλυση, οι ερευνητές έδωσαν ιδιαίτερη σημασία στην επίδραση του μυϊκού έργου στον σκελετό, με βάση το μοντέλο του μηχανοστάτη που πρώτος εισήγαγε ο Frost για να περιγράψει την αλληλεπίδραση μυών και οστών^[28]. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο υπάρχει μία συνεχής προσαρμογή της ισχύς του σκελετού ανάλογα με τις δυνάμεις που δέχεται από την μυϊκή δραστηριότητα. Κατά την φάση της αύξησης του σκελετού παρατηρείται ιδιαίτερη επίταση του συγκεκριμένου φαινομένου^[29]. Ο Shönau συνεκτιμώντας τη σχέση μεταξύ της μυϊκής και της οστικής μάζας, πρότεινε έναν απλό αλγόριθμο για να ορίσει τι είναι «φυσιολογικό». Έτσι όρισε ως φυσιολογική κατάσταση όταν η μυϊκή μάζα είναι επαρκής για το ύψος του σώματος και όταν η οστική μάζα είναι επαρκής για την μυϊκή^[30]. Σύμφωνα με τον παραπάνω αλγόριθμο η διάγνωση της οστεοπόρωσης θα πρέπει να θεωρηθεί πιθανή στην περίπτωση που υπάρξει διαταραχή της σχέσης/αναλογίας μεταξύ οστικής και μυϊκής μάζας^[30, 31, 32]. Ωστόσο για να αξιολογηθεί το συγκεκριμένο μοντέλο θα πρέπει να λάβει χώρα μία σειρά μελετών μεγάλων δειγμάτων, με διάφορες νόσους που επηρεάζουν την οστική αντοχή και να επαληθευτούν τα παραπάνω ευρήματα.

2-3 Κατανοώντας τον αυξανόμενο σκελετό

Κατά τη διάρκεια της παιδικής και της εφηβικής ηλικίας, ο σκελετός αλλάζει τόσο σε μέγεθος όσο και σε σχήμα. Τα οστά αυξάνουν τόσο σε μήκος όσο και σε πλάτος, το πάχος του φλοιού αυτών αυξάνει και παρατηρείται μία δραματική αύξηση της οστικής μάζας και της οστικής πυκνότητας. Η όλη αυτή διαδικασία πυροδοτείται και επηρεάζεται από γενετικούς, ορμονικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Ως κορυφαία οστική μάζα (peak bone mass, PBM) ορίζεται το συνολικό ποσό του οστίτη ιστού που συγκεντρώνεται μέχρι το τέλος της σκελετικής ωρίμανσης^[33]. Πάνω από το 25% της κορυφαίας οστικής μάζας θα επιτευχθεί κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών της μέγιστης ταχύτητας αύξησης του

ύψους (peak height velocity) και έως την ηλικία των 18 ετών θα έχει επιτευχθεί περίπου το 90% της κορυφαίας οστικής μάζας. Το υπόλοιπο 10% θα προστεθεί αργότερα κατά τη φάση σταθεροποίησης^[34]. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, οι διαφορές στην αύξηση μεταξύ των δύο φύλων είναι έκδηλες. Τόσο η έναρξη όσο και η διαδικασία της αύξησης παρουσιάζονται νωρίτερα στα κορίτσια, αλλά τόσο η διάρκεια όσο και η «αιχμή» της αύξησης παρουσιάζονται μεγαλύτερες στα αγόρια. Η κορυφαία οστική μάζα θεωρείται σημαντικός παράγοντας που καθορίζει την εγκατάσταση ή όχι της οστεοπόρωσης στην μετέπειτα ζωή. Η αποτυχία να αποκτηθεί επαρκής οστική μάζα κατά τη διάρκεια της αύξησης μπορεί να προδιαθέτει στην ανάπτυξη γεροντικής οστεοπόρωσης^[35]. Σύμφωνα με τα παραπάνω ο Dent το 1973, χαρακτήρισε τη γεροντική οστεοπόρωση ως νόσο της παιδικής ηλικίας^[36].

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ο ανθρώπινος σκελετός αποτελείται κατά 85% από φλοιώδες οστό και κατά 15% από σπογγώδες. Τόσο το «κέρδος» του οστού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, όσο και η οστική απώλεια κατά τη μεγαλύτερη ηλικία, επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο τα δύο αυτά διαμερίσματα του οστίτη ιστού^[37, 38]. Η οστική πυκνότητα του σπογγώδους οστού επηρεάζεται σημαντικά από ορμονικούς και μεταβολικούς παράγοντες οι οποίοι συνδέονται με τη σεξουαλική ωρίμανση, ενώ η σταθεροποίηση του φλοιώδους οστού συμβαίνει σε πιο αργό χρόνο^[39]. Παρ' όλο που το χρονοδιάγραμμα των τιμών της οστικής μάζας δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια, είναι πιθανότερο η κορυφαία οστική μάζα να επιτυγχάνεται στο τέλος της δεύτερης δεκαετίας της ζωής για τον αξονικό σκελετό (που αποτελείται κατά κύριο λόγο από σπογγώδες οστό) και αργότερα για τον περιφερικό σκελετό (που αποτελείται κατά κύριο λόγο από φλοιώδες οστό)^[40]. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι όλες αυτές οι αλλαγές του σκελετού δεν είναι μόνο συνεχείς, αλλά υπόκεινται σε μία αυξημένη ατομική μεταβλητότητα και ως επί το πλείστον σχετίζονται με την μεταβλητότητα της εφηβικής ανάπτυξης. Η παραπάνω γνώση είναι απαραίτητη για την σωστή εκτίμηση της μέσης οστικής πυκνότητας στα παιδιά και τους εφήβους.

Οι επαρκείς ποσότητες λήψης ασβεστίου και βιταμίνης D καθώς και η φυσική δραστηριότητα, αποτελούν τους πιο σημαντικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες για την επίτευξη της μέγιστης οστικής μάζας και πυκνότητας. Πρόσφατες μελέτες έχουν καταδείξει τον θεμελιώδη ρόλο της βιταμίνης D στην ανάπτυξη ισχυρών οστών. Ο Javaid και συν.^[41] ανέδειξαν πως τα παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με ανεπάρκεια ή έλλειψη 25(OH)-vitamin D κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρουσίασαν χαμηλές τιμές μέσης οστικής μάζας κατά την ολόσωμη μέτρηση και στη θέση της σπονδυλικής στήλης στην ηλικία των 9 ετών. Επίσης οι Lehtonen, Veroma και συν.^[42] σε μία τριετή μελέτη 171 υγιών έφηβων κοριτσιών από τη Φιλανδία, διαπίστωσαν ότι οι έφηβες με σοβαρή υποβιταμίνωση D παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να μην φτάσουν τη μέγιστη οστική μάζα, ιδιαίτερα στη θέση της σπονδυλικής στήλης.

2-4 Κατάγματα

Τα κατάγματα παρουσιάζουν μία δικόρυφη κατανομή κατά τη διάρκεια της ζωής, με την πρώτη αιχμή στα τέλη της παιδικής ηλικίας και τη δεύτερη στους ηλικιωμένους. Τα ατραυματικά κατάγματα των οστών αποτελούν την κύρια επιπλοκή της οστεοπόρωσης στους ενήλικες και κάτι παρόμοιο θα περίμενε κανείς να ισχύει και σε όλες τις ηλικίες. Ωστόσο σε παιδιατρικούς ασθενείς υπάρχουν αντικειμενικές δυσκολίες στον καθορισμό του τι αποτελεί ελάχιστης ισχύος τραύμα που μπορεί να προκαλέσει κάταγμα, καθώς και ο διαχωρισμός μεταξύ τραυματικών και ατραυματικών καταγμάτων. Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός μελετών που αφορούν τα κατάγματα στην παιδική και την εφηβική ηλικία, αλλά ελάχιστες από αυτές στοιχειοθετούν τα χαρακτηριστικά των καταγμάτων αυξημένης ευθραυστότητας και ακόμη λιγότερες αναπτύσσουν κάποια θεωρία σχετικά με τη σχέση της οστεοπόρωσης σε νεαρούς ασθενείς και τα κατάγματα.

2-4-1 Επιδημιολογία των καταγμάτων στα παιδιά

Τα κατάγματα αποτελούν ένα συχνό συμβάν κατά την παιδική ηλικία. Ο Landin και συν.^[43] εκτιμούν ότι το 42% των αγοριών και το 27% των κοριτσιών θα υποστούν ένα τουλάχιστον κάταγμα έως την ηλικία των 16 ετών. Από τη

νεογνική ηλικία μέχρι την ενηλικίωση, παρουσιάζεται ένας αυξανόμενος ρυθμός καταγμάτων, με αιχμή της επίπτωσης αυτών μεταξύ του 10 και του 15 έτους της ηλικίας, χρονική διάρκεια που αφορά την περίοδο της ταχείας σωματικής ανάπτυξης της εφηβείας (pubertal growth spurt). Οι θεωρίες σχετικά με την αυξημένη συμμετοχή σε αθλητικές δραστηριότητες, τις συμπεριφορές υψηλού κινδύνου, προβάλλονται ως μία πιθανή εξήγηση, όμως πιο πιθανό είναι ότι για το υψηλό ποσοστό των καταγμάτων στην προεφηβική περίοδο, ευθύνεται το γεγονός ότι η κορύφωση της ταχύτητας απόκτησης ύψους προηγείται της μέγιστης ταχύτητας απόκτησης οστικής μάζας κατά 0,5 έως 0,7 έτη σύμφωνα και με τη μελέτη του Bailey και συν.^[34].

Στο Malmo (Σουηδία) έλαβε χώρα μία μελέτη κατά την οποία το αντιβράχιο αποτελεί την πιο κοινή θέση καταγμάτων σε παιδιά ηλικίας 0 έως 16 ετών και ακολουθείται από τις φάλαγγες των δακτύλων και από τα κατάγματα των οστών του καρπού και του μετακαρπίου^[44]. Τις τελευταίες δεκαετίες η συχνότητα των καταγμάτων, ιδιαίτερα του άπω αντιβραχίου, σε παιδιά και εφήβους φαίνεται να είναι σχετικά αυξημένη^[44, 45, 46, 47]. Οι λόγοι που συμβαίνει αυτό δεν έχουν καθοριστεί με σαφήνεια, ωστόσο η χαμηλή σωματική δραστηριότητα, οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες, η ευρύτερη χρήση των κορτικοστεροειδών για θεραπευτικούς σκοπούς, μαζί με την μεγαλύτερη επιβίωση των χρόνιων πασχόντων ασθενών, μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο.

2-4-2 Η περίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην εμφάνιση σπονδυλικών καταγμάτων χωρίς προϋπάρχον σοβαρό τραυματισμό, ένα εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο για τους υγιείς παιδιατρικούς πληθυσμούς. Η βιβλιογραφία είναι αρκετά ελλιπής όσον αφορά τα σπονδυλικά κατάγματα και η πιθανότητα ότι ένα σπονδυλικό κάταγμα θα μπορούσε να προκληθεί από ένα ήπιο τραύμα, συνήθως δεν συνυπολογίζεται.

Τα σπονδυλικά κατάγματα αποτελούν μόνο το 2 με 5% όλων των καταγμάτων στην παιδική ηλικία, με αυξημένη συχνότητα στο τέλος της εφηβείας^[44, 48, 49]. Σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν από τα ακτινολογικά αρχεία του Malmo

(Σουηδία), η ετήσια επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων ήταν 0,07‰ σε νέους κάτω των 16 ετών, ενώ διπλασιάστηκε σε 0,14 ‰ στην ομάδα 16 έως 18 ετών^[50, 51]. Δυστυχώς, σε όλες τις μελέτες που έχουν λάβει χώρα έως σήμερα και αφορούν στα σπονδυλικά κατάγματα στα παιδιά και τους εφήβους δεν έχει εξεταστεί εάν τα υποκείμενα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων στην ενήλικη ζωή τους, ένα σημαντικό δεδομένο για την αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων συνεπειών των καταγμάτων αυτών.

2-4-3 Ειδικοί παράγοντες κινδύνου

Συγκεκριμένες μελέτες έχουν προσπαθήσει να εντοπίσουν ιδιαίτερους παράγοντες κινδύνου για κατάγματα σε παιδιά και εφήβους. Για παράδειγμα, το άσθμα και οι αλλεργικές αντιδράσεις στο αγελαδινό γάλα απομονώθηκαν από τον Yeh και συν.^[52] Σε μια άλλη μελέτη, αναδείχθηκαν τέσσερις παράγοντες κινδύνου όπως η πρώιμη ηλικία του πρώτου κατάγματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο αγελαδινό γάλα, η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου, και η παχυσαρκία^[53]. Σε μια βασισμένη σε πληθυσμό ασθενών-μαρτύρων μελέτη^[54], η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης των ανθρακούχων αναψυκτικών, της κατανάλωσης του γάλακτος, της φυσικής δραστηριότητας, της οστικής μάζας και των καταγμάτων των άνω άκρων διερευνήθηκε σε ένα πληθυσμό 206 παιδιών με κατάγματα και 206 παιδιών της ομάδας των μαρτύρων. Αποκαλύφθηκε μία θετική αλλά ασθενής συσχέτιση μεταξύ των καταγμάτων του καρπού και του αντιβραχίου και της κατανάλωσης αναψυκτικών τύπου cola.

3 Ακτινολογικές μέθοδοι αξιολόγησης οστικής αντοχής σε παιδιά και εφήβους

3-1 Τεχνικές εκτίμησης οστικής πυκνότητας-οστικής αντοχής σε παιδιά και εφήβους

“Bone development is usually seen as a process of bone mineral accretion or increase in bone mass... However, from a functional perspective, bones

should not be as heavy as possible, but rather as stable as necessary” – Rauch and Shönau^[55].

Κατά την τελευταία δεκαετία, η μέτρηση της οστικής μάζας (BMC) και της οστικής πυκνότητα (BMD) σε παιδιά και εφήβους για την αξιολόγηση της οστικής αντοχής, έχει γίνει ευρέως διαθέσιμη και έχουν δημιουργηθεί παιδιατρικές βάσεις δεδομένων αναφοράς. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για τη μέτρηση της BMD^[23, 29, 31, 56, 57, 58, 59]. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι αυτή της απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων Χ (DXA), της οποίας τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα είναι η χαμηλή δόση ακτινοβολίας, η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα αυτής. Η DXA μαζί με την ογκομετρική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (vQCT), κατατάσσεται στις πρωτεύουσες μεθόδους για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας^[60].

Η ογκομετρική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (vQCT) και η περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (pQCT), παράγουν τρισδιάστατες εικόνες, αλλά ως μέθοδοι είναι λιγότερο διαθέσιμες από την DXA ενώ στην περίπτωση της vQCT, η δόση της ιονίζουσας ακτινοβολίας που προσλαμβάνει ο εξεταζόμενος είναι σημαντικά μεγαλύτερη.

Η ποσοτική υπερηχοτομογραφία (QUS) είναι μία τεχνική η οποία δεν κάνει χρήση της ιονίζουσας ακτινοβολίας, είναι λιγότερο δαπανηρή από τις υπόλοιπες μεθόδους, αλλά το βασικό της μειονέκτημα είναι η μικρή βάση δεδομένων νεαρών ατόμων αναφοράς.

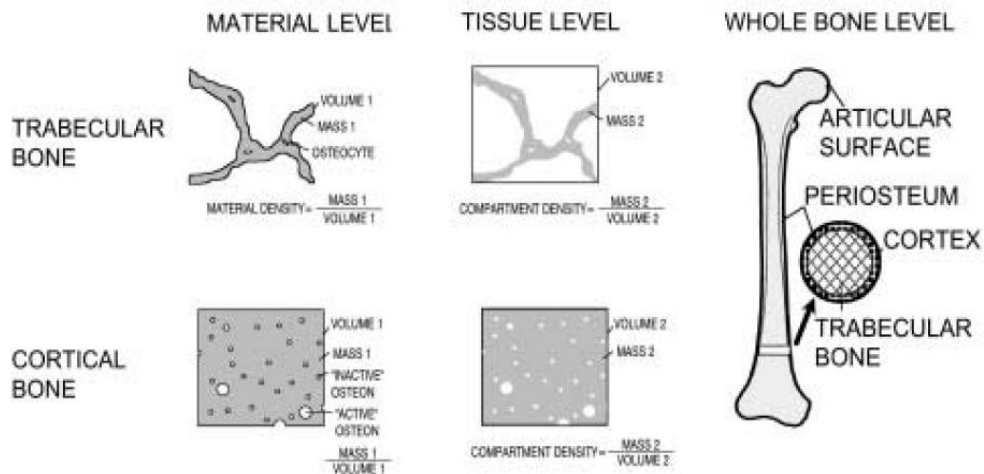
Η μέθοδος της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) στη παρούσα φάση, χρησιμοποιείται μόνο για ειδικούς ερευνητικούς σκοπούς.

Η σωστή χρήση των διαφόρων τεχνικών οστικής πυκνομετρίας σε παιδιατρικούς ασθενείς, απαιτεί μια βαθιά κατανόηση τόσο των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους, όσο και των περιορισμών της κάθε μεθόδου.

Όσον αφορά το παιδιατρικό πληθυσμό, οι μεταβολές των οστών σε σχήμα και μάζα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των μετρήσεων της οστικής πυκνότητας αυτών. Οι Rauch και Shönau^[23] προσπαθώντας να

συνεισφέρουν στην αξιολόγηση των τιμών της οστικής πυκνομετρίας και να συσχετίσουν τις διάφορες μεταβολές των μετρήσεων με τις φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στα οστά κατά την αύξηση των παιδιών, εισήγαγαν ένα μοντέλο περιγραφής των μετρήσεων το οποίο βασίζεται στη βιολογική οργάνωση των οστών (Εικόνα 3-1). Το παραπάνω μοντέλο ορίζει ξεχωριστά την πυκνότητα για το «υλικό», το «διαμέρισμα» και την «ολική» πυκνότητα του οστού.

1. Η πυκνότητα του υλικού σε μεταλλικά στοιχεία (BMD material) αντικατοπτρίζει τον βαθμό επιμετάλλωσης της οργανικής θεμέλιας ουσίας. Προσδιορίζεται σε έναν πολύ μικρό χώρο που καταλαμβάνεται αποκλειστικά από τη θεμέλια ουσία, χωρίς τους μυελικούς χώρους, τα κανάλια των οστεώνων, τα κενοτόπια και τους σωληνίσκους. Η πυκνότητα του υλικού σε μεταλλικά στοιχεία μπορεί να προσδιοριστεί μόνο μετά από βιοψία και ανάλυση οστικού τεμαχίου.
2. Η διαμερισματική πυκνότητα μεταλλικών στοιχείων (compartment mineral density/ BMD compartment) αντιστοιχεί στη μάζα των μεταλλικών στοιχείων ανά μονάδα όγκου τόσο του φλοιώδους όσο και του σπογγώδους οστού. Η BMD compartment μπορεί να υπολογιστεί από την ποσοτική υπολογιστική τομογραφία καθώς η συγκεκριμένη μέθοδος δύναται να διαχωρίσει τις μετρήσεις στο φλοιώδες και το σπογγώδες τμήμα του οστού.
3. Η ολική πυκνότητα των μεταλλικών στοιχείων (total mineral density/ BMD total) είναι η πυκνότητα σε μεταλλικά στοιχεία ολόκληρου του οστού. Τόσο η DXA όσο και η QCT μπορούν να υπολογίσουν την BMD total.



Εικόνα 3-1: Ορισμοί των διαφόρων «διαμερισμάτων» και τύπων της οστικής πυκνότητας (τροποποιημένη από Rauch και Shönaeu, (2001)^[61]

3-2 Απορροφησιομετρία διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (DXA)

Μετά την εμπορική της εισαγωγή το 1987, η μέθοδος της διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (DXA) αντικατέστησε τις προγενέστερες μεθόδους που χρησιμοποιούνταν για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας, όπως την απορροφησιομετρία μονής δέσμης φωτονίων (SPA), την απορροφησιομετρία διπλής δέσμης φωτονίων (DPA) και την απορροφησιομετρία μονής δέσμης ακτίνων X (SXA). Όλες οι προγενέστερες μέθοδοι είτε είχαν αποτύχει να προβλέψουν τον κίνδυνο σπονδυλικού κατάγματος ή δεν κατάφερναν να επιτύχουν σταθερότητα εκπομπής σε σχέση με το χρόνο διάρκειας της εξέτασης.

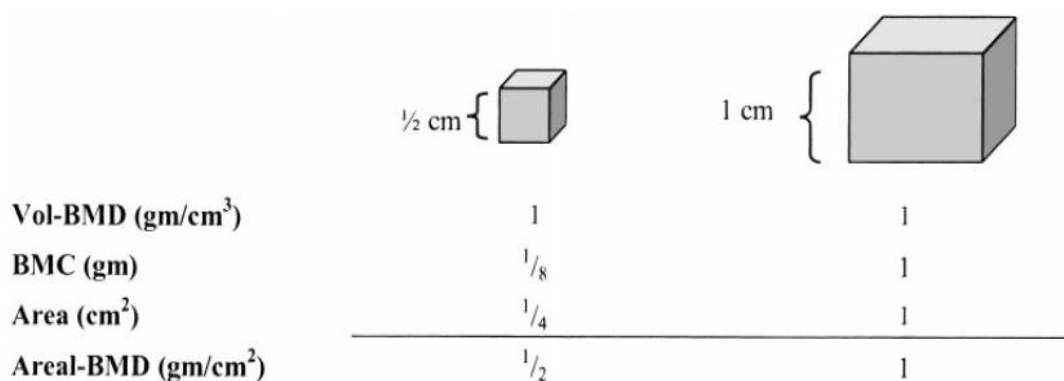
Η αρχή λειτουργίας της μεθόδου DXA βασίζεται στη χρήση πηγής ακτίνων X (λυχνία X ακτινοβολίας, σταθερής ανόδου, υψηλής τάσης 100Kv, ανοδικού ρεύματος 1 mA) που απομονώνει δύο δέσμες του απλού φάσματος ακτινοβολίας εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο σταθερότητα εκπομπής σε σχέση με το χρόνο διάρκειας της εξέτασης. Πριν την έξοδο της δέσμης από τα διαφράγματα, διέρχεται από φίλτρα σπανίων γαιών (Samarium, Cerium) και ανάλογα με το πάχος του φίλτρου μεταβάλλεται και η ένταση της ακτινοβολίας.

Η δέσμη των ακτίνων Χ χρησιμοποιούσε αρχικά γεωμετρία τύπου αιχμής μολυβιού (pencil beam) και πρόσφατα γεωμετρία τύπου βεντάλιας (fan beam). Η πηγή των ακτίνων Χ είναι τοποθετημένη κάτω από την τράπεζα που βρίσκεται κατεκλιμένος ο ασθενής, ενώ αντιστοίχως οι ανιχνευτές είναι τοποθετημένοι στο βραχίονα που βρίσκεται πάνω από τον εξεταζόμενο. Η ακτινοβολία που διαπερνά τον εξεταζόμενο προσκρούει στους ανιχνευτές (δύο τύπων, λεπτού και παχέως κρυστάλλου για την ανίχνευση προσπιπτουσών δεσμών ακτινοβολίας χαμηλής και υψηλής ενέργειας αντιστοίχως), αναγνωρίζοντας δύο τύπους ιστών, τα οστά και τα μαλακά μόρια^[4].

3-2-1 Επιφανειακή μέση οστική πυκνότητα (areal-BMD)

Εν αντιθέσει με μετρήσεις οστικής πυκνότητας άλλων μεθόδων, η τιμή της οστικής πυκνότητας που αποκτάται με τη μέθοδο της DXA αφορά σε μία δισδιάστατη προβαλλόμενη περιοχή μιας κατ' ουσίαν τρισδιάστατης δομής όπως το οστό. Σε αυτή την περίπτωση η τρίτη διάσταση, δηλαδή το βάθος, δεν μπορεί να αποδοθεί άμεσα, επειδή βρίσκεται στην ίδια διεύθυνση με την κατεύθυνση της δέσμης των ακτίνων Χ. Ως εκ τούτου, η τιμή της οστικής πυκνότητας με τη μέθοδο της DXA αφορά μία επιφανειακή (areal-BMD) αντί για μια πραγματική ογκομετρική (volumetric-BMD) οστική πυκνότητα. Από τη στιγμή που η τρίτη διάσταση είναι μη μετρήσιμη, μπορεί να προκύψουν διάφορα προβλήματα κατά τον υπολογισμό της BMD^[62]. Συγκεκριμένα, μικρότερα οστά θα βρίσκονται να έχουν χαμηλότερη aBMD από μεγαλύτερα οστά, ακόμη και όταν η vBMD είναι ίδια (Εικόνα 3-2). Σε αντίθεση με τους ενήλικες ασθενείς στους οποίους ο όγκος των οστών παραμένει ίδιος με την πάροδο του χρόνου, τα οστά των παιδιών αυξάνουν σε τρεις διαστάσεις με ανομοιόμορφο τρόπο. Εξαιτίας λοιπόν των σφαλμάτων που προκύπτουν στην aBMD, η παρακολούθηση των παιδιατρικών ασθενών είναι δυσχερής^[63]. Το ανατρεπτικό αποτέλεσμα της οστικής γεωμετρίας στις μετρήσεις της DXA ώθησε αρκετούς ερευνητές στην ανάπτυξη στρατηγικών για την έκφραση μιας μορφής οστικής μάζας (με τη μέθοδο της DXA), η οποία να είναι το δυνατόν λιγότερο ευαίσθητη στις διαφορές του οστικού μεγέθους. Ο Carter και συν.^[62]

παρουσίασαν μία διαφορετική προσέγγιση κατά την οποία χρησιμοποιώντας την επιφάνεια της προσθιοπίσθιας προβολής του σπονδύλου υπολογίζεται ο σπονδυλικός όγκος (ο όγκος εκτιμάται ως επιφάνεια). Κατόπιν η οστική μάζα (BMC) διαιρείται με την παραπάνω εκτίμηση του όγκου ώστε να παραχθεί μία νέα προσαρμοσμένη οστική πυκνότητα. Ο Kroger και συν.^[64] ανέπτυξαν μία εναλλακτική μαθηματική προσέγγιση για τον υπολογισμό της φαινομενικής ογκομετρικής οστικής πυκνότητας χρησιμοποιώντας βοηθητικά δεδομένα προερχόμενα από τις μετρήσεις της DXA. Τα αποτελέσματα της DXA για την φαινομενική ογκομετρική οστική πυκνότητα από τη μέθοδο του Kroger, συγκρίθηκαν με μετρήσεις που έγιναν με μαγνητικό συντονισμό (MRI) και βρέθηκαν μετρίως συσχετίσιμα.



Εικόνα 3-2: Η επίδραση του μεγέθους του σκελετού στις μετρήσεις της DXA για τον υπολογισμό της areal-BMD (τροποποιημένη από Leonard, (2003)^[20]

3-2-2 Ενδείξεις για τη διενέργεια παιδιατρικής DXA

Σχετικά με τις ενδείξεις για τη διενέργεια της παιδιατρικής DXA, η International Society for Clinical Densitometry πρότεινε πως κάθε παιδί που υπόκειται σε θεραπευτική αγωγή ή πρόκειται να μπει σε θεραπεία για την οστεοπόρωση δικαιούται της εξέτασης^[65]. Το National Osteoporosis Foundation συνέταξε μία λίστα με τις κλινικές ενδείξεις της μεθόδου DXA για τον έλεγχο παιδιών και εφήβων, η οποία περιλαμβάνει:

1. Τη συστηματική χρήση κορτικοστεροϊδών για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών.
2. Τις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις.
3. Τον υπογοναδισμό.
4. Την παρατεταμένη ακινητοποίηση.
5. Την ατελή οστεογένεση.
6. Την ιδιοπαθή νεανική οστεοπόρωση.
7. Τα επανειλημμένα κατάγματα χαμηλής ενέργειας.
8. Την ακτινολογική εικόνα οστεοπενίας.

Επισημαίνεται ότι μέτρηση με DXA δεν ενδείκνυται να γίνεται σε παιδιά, σε περιπτώσεις απλού σκελετικού άλγους, χρόνιων νοσημάτων και μετατραυματικών καταγμάτων, χωρίς να συνυπάρχουν οι ανωτέρω προαναφερθέντες κλινικοί παράγοντες κινδύνου^[59, 66]. Τόσο το National Institutes of Health όσο και το American College of Radiology, προτείνουν την DXA ως βασική εξέταση για τους ασθενείς με συστηματική χρήση κορτικοστεροϊδών για χρονικό διάστημα άνω των δύο μηνών και για αυτούς που βρίσκονται σε σημαντικό κίνδυνο να υποστούν οστεοπορωτικό κάταγμα. Επίσης, το American College of Radiology έχει θέσει την DXA (μέτρηση οσφυϊκής μοίρας και ισχίου) ως πρωταρχική μέθοδο εξέτασης σε παιδιατρικούς ασθενείς με αυξημένους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση. Τέλος τόσο η Society for Pediatric Radiology όσο και η American Academy of Pediatrics δεν έχουν εκθέσει έως σήμερα καμία σύσταση για τις ενδείξεις της DXA στους παιδιατρικούς ασθενείς.

3-2-3 Τεχνικές πτυχές της DXA

Κατά τη διενέργεια της εξέτασης, η σωστή τοποθέτηση και επανατοποθέτηση του ασθενούς γίνεται από εξειδικευμένο τεχνολόγο ο οποίος και είναι υπεύθυνος για την επιλογή του κατάλληλου ROI^[67]. Η οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης πρέπει να είναι ευθειασμένη και επικεντρωμένη στην εικόνα, ενώ θα πρέπει να είναι ορατό το ζεύγος των δύο τελευταίων πλευρών και το άπω τμήμα του ιερού οστού. Τα διάφορα σφάλματα (artifacts), συμπεριλαμβανομένων του εντερικού σωλήνα και των ορθοπεδικών

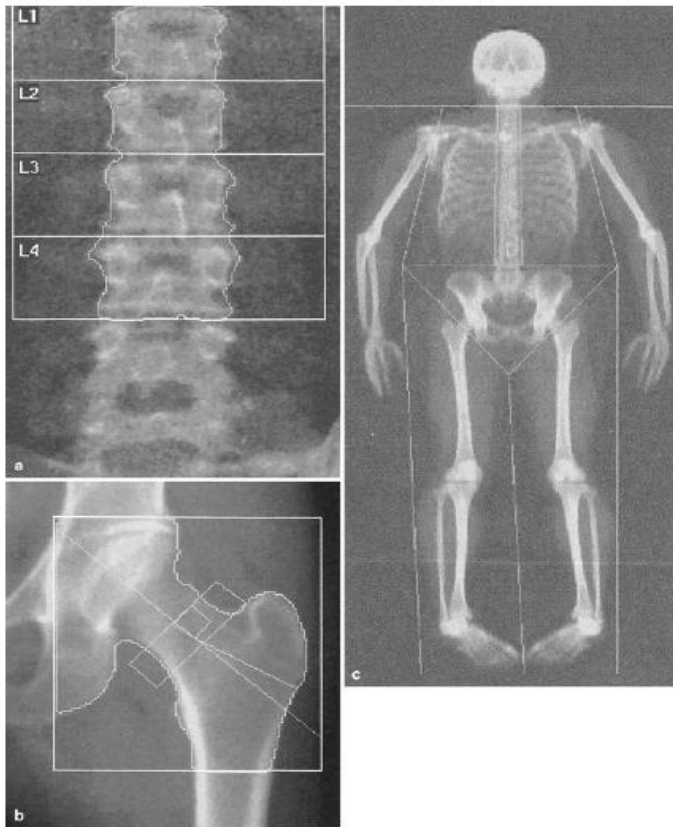
ενδοπροθέσεων θα πρέπει να εξαιρούνται από την εικόνα. Τα τμήματα της σπονδυλικής στήλης που παρουσιάζουν υπερκείμενα artifacts θα πρέπει επίσης να εξαιρούνται από τη μέθοδο ανάλυσης της BMD. Τα ROIs παράγονται αυτόματα κάνοντας χρήση ειδικού λογισμικού ανίχνευσης της περιφέρειας των οστών και γίνεται επιλογή των σπονδυλικών σωμάτων O1 έως O4. Οι περιοχές αυτές θα πρέπει να περιλαμβάνουν το σύνολο του σπονδυλικού σώματος με το ελάχιστο δυνατό των γειτονικών μαλακών μορίων (Εικόνα 3-3). Για την αξιολόγηση του ισχίου, ο μηριαίος άξονας θα πρέπει να είναι παράλληλος προς τον επιμήκη άξονα της εικόνας, ενώ θα πρέπει να είναι ορατό μόνο ένα μικρό μέρος του ελάσσονα τροχαντήρα. Τα ROIs θα πρέπει να συμπεριλαμβάνουν τον αυχένα του μηριαίου οστού, τον τροχαντήρα και το ολικό ισχίο (Εικόνα 3-3). Η περιοχή στον αυχένα του μηριαίου οστού, με την χαμηλότερη οστική πυκνότητα, γνωστή και ως τρίγωνο του Ward δεν θα πρέπει να προσμετράτε κατά την ανάλυση των δεδομένων. Η σάρωση ολόκληρου του σώματος πλην της κεφαλής (TBLH), προσφέρει τα δεδομένα της οστικής μάζας (BMC) και της οστικής πυκνότητας (BMD) τόσο για το ολικό σώμα, όσο και άλλες υποπεριοχές με κατάλληλα συντασσόμενα ROIs (Εικόνα 3-3). Εξαιτίας της φυσιολογικά μειωμένης οστικής πυκνότητας των παιδιών συγκριτικά με τους ενήλικες, το λογισμικό ανάλυσης τροποποιείται σε παιδιατρικό ώστε να παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία ανίχνευσης των ορίων των φυσιολογικά μειωμένης οστικής πυκνότητας οστών των παιδιών^[68]. Το λογισμικό των ενηλίκων συγκριτικά με αυτό των παιδιών, υπερεκτιμά την BMD της οσφυϊκής μοίρας (Πίνακας 3-1), εξαιτίας της εξαίρεσης από τη μέτρηση των pixel με παρουσία οστού χαμηλής πυκνότητας^[69, 70].

Σήμερα, οι επικρατούσες περιοχές εξέτασης αφορούν σε δύο βασικές μετρήσεις, στην Ο.Μ.Σ.Σ. και στην ολόσωμη μέτρηση εξαιρουμένης της κεφαλής. Η μέτρηση στο ισχίο και στο αντιβράχιο δε συνιστάται λόγω διαφορών στη σκελετική ανάπτυξη και στη χαμηλή επαναληψιμότητα, πλην όμως δύναται να πραγματοποιηθούν σε περιπτώσεις αδυναμίας μέτρησης σε άλλη ανατομική θέση ή σε υπέρβαρους ασθενείς^[71]. Επίσης έτερη σπανιότερα χρησιμοποιούμενη θέση μέτρησης, σε περιπτώσεις εγκεφαλικής παράλυσης,

μυϊκής δυστροφίας και συγγενών σπονδυλικών συνδρόμων, όπου υπάρχουν μεταλλικά προθέματα και συσπάσεις αρθρώσεων (σπαστικότητα) αποτελεί το πλάγιο περιφερικό τμήμα του μηριαίου οστού, με χρήση λογισμικού αντιβραχίου.

Μέτρηση σύστασης μαλακών μορίων/muscle-bone unit (μέσω ολόσωμης μέτρησης) θα πρέπει να εκτιμάται κύρια σε χρόνιους υποσιτιζόμενους ασθενείς (Crohn, νευρογενής ανορεξία, ΣΕΛ) και σε ασθενείς με μυοσκελετικά νοσήματα (κακώσεις νωτιαίου μυελού, ιδιοπαθής νεανική οστεοπόρωση, μυϊκή δυστροφία, παρατεταμένη ακινητοποίηση)^[72].

Μέσω των μονάδων της DXA έχουμε επιπρόσθετα τη δυνατότητα να αξιολογήσουμε και στα παιδιά τις σπονδυλικές παραμορφώσεις και τα σπονδυλικά κατάγματα (στην θωρακική και την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, όπως ακριβώς και στους ενήλικες). Η μέθοδος ονομάζεται VFA (vertebral fracture assessment), χρησιμοποιεί την οπτική ημιποσοτική τεχνική κατά Genant και γίνεται χρήση αυτής κυρίως σε παιδιά που πάσχουν από ρευματολογικά νοσήματα και λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή^[73].



Εικόνα 3-3: Περιοχές μέτρησης στην παιδιατρική DXA (τροποποιημένη από Binkovitz, (2006)^[59])

Region	Pediatric			Adult		
	BA (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	BA (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)
Left arm	201	93	0.465	114	71	0.622
Right arm	196	97	0.497	116	76	0.655
Left ribs	79	40	0.507	75	39	0.511
Right ribs	98	51	0.525	92	48	0.525
Thoracic spine	85	48	0.569	83	48	0.524
Lumbar spine	49	28	0.50	33	20	0.599
Pelvis	179	136	0.760	115	95	0.829
Left leg	353	269	0.76	228	199	0.873
Right leg	338	245	0.724	226	187	0.829
Subtotal	1577	1008	0.639	1081	782	0.723
Head	233	367	1.572	233	367	1.572
Total	1810	1375	0.759	1315	1149	0.874

Πίνακας 3-1: Σύγκριση των τιμών του παιδιατρικού και του λογισμικού ενηλίκων, στην ανάλυση των αποτελεσμάτων της DXA, σε παιδιατρικό ασθενή (τροποποιημένο από Binkovitz, (2006)^[59])

3-2-4 Ακρίβεια, επαναληψιμότητα και ελάχιστη σημαντική μεταβολή

Η ακρίβεια της μεθόδου DXA αναφέρεται στην απόκλιση της μετρούμενης τιμής της BMC και της BMD από την αντίστοιχη πραγματική τιμή της. Για την BMC η πραγματική τιμή αναφέρεται στη μέτρηση δειγμάτων στάχτης οστού, έτσι η ακρίβεια των αποτελεσμάτων της μεθόδου ανέρχεται σε 7-9%^[74, 75]. Η επαναληψιμότητα αφορά την διακύμανση περί τη μέση τιμή επανειλημμένων μετρήσεων του ίδιου δείγματος. Η βραχύχρονη επαναληψιμότητα (επηρεαζόμενη από την ορθή επανατοποθέτηση και τα κινητικά artifacts) ανέρχεται στη μεν Ο.Μ.Σ.Σ. σε <2-3%, στο ισχίο >5% και στην ολόσωμη μέτρηση 1-2%, ενώ η μακρόχρονη επαναληψιμότητα σε <1%^[76]. Επειδή το αποτέλεσμα της DXA είναι απλά ένας αριθμός, ο ακτινοδιαγνώστης θα πρέπει να γνωρίζει το μέγεθος της διαφοράς που απαιτείται για να είναι στατιστικά σημαντική η μέτρηση, ανάλογα με την ακρίβεια της τεχνικής. Τα παραπάνω εκφράζονται με τον όρο της ελάχιστης σημαντικής μεταβολής (LSC), ο οποίος ανέρχεται σε 2,8X%CV^[77]. Κατά τη παιδική και εφηβική ηλικία ο ετήσιος ρυθμός μεταβολής της BMC και της BMD διαφέρουν σημαντικά, με δραματική μεταβολή των τιμών τους κατά τη διάρκεια της πρώιμης εφηβικής ηλικίας^[33, 78, 79]. Έτσι λοιπόν ο ετήσιος ρυθμός μεταβολής για νέους της πρώιμης και όψιμης εφηβικής ηλικίας, είναι περίπου 25% και 10% για την BMC, 10% και 3% για την BMD αντίστοιχα^[80]. Τέλος ο επανέλεγχος (MTI) των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σε 6 με 12 μήνες, με ελάχιστο χρόνο επανάληψης στους 6 μήνες^[81].

3-2-5 Η χρήση της DXA στα νεογνά

Σήμερα η DXA χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της επιμετάλλωσης των οστών των νεογνών και ένας μεγάλος αριθμός από μελέτες έχουν αναδείξει την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα της μεθόδου^[82, 83, 84, 85, 86]. Η τεχνική παρουσιάζει υψηλή ακρίβεια ακόμη και στα πρόωρα και ελλιποβαρή νεογνά, με μία μικρή υποεκτίμηση της BMC η οποία προσεγγίζει το 7%^[84, 85, 86], ενώ παρουσιάζει υψηλή επαναληψιμότητα της τάξεως του 2,4%^[83] για την μέτρηση στη θέση της Ο.Μ.Σ.Σ. και του ολικού σώματος. Η δόση της ακτινοβολίας είναι εξαιρετικά χαμηλή, ενώ τα περισσότερα νεογνά δύναται να εξεταστούν χωρίς

τη διενέργεια αναισθησίας. Τα φυσιολογικά δεδομένα αναφοράς παρουσιάζουν μία πολύ στενή σχέση της BMD του ολικού σώματος και της οστικής επιφάνειας BA με το βάρος, ενώ το μήκος του νεογνού συσχετίζεται και αυτό άμεσα με την BMC^[83].

3-2-6 Εκτίμηση των αποτελεσμάτων

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, στην παιδιατρική DXA χρησιμοποιείται αποκλειστικά παιδιατρικό ή βρεφικό πρόγραμμα (αναλόγως την ηλικία). Η κατάταξη θα γίνει με βάση το z-score (όπου z-score η μέση τιμή της οστικής πυκνότητας στην υπό εξέταση περιοχή, σε υγιές άτομο του ίδιου φύλο, φυλής, ηλικίας και λοιπών χαρακτηριστικών με αυτά του εξεταζόμενου) και το αποτέλεσμα των μετρήσεων θεωρείται «μέσα στο αναμενόμενο για την ηλικία» εάν το παιδί έχει τιμές z-score μεγαλύτερες του -2 και «κατώτερου του αναμενόμενου για την ηλικία» εάν έχει τιμές z-score μικρότερες του -2.

Για την τελική εκτίμηση του αποτελέσματος πραγματοποιείται η ανάλυση των 3 σταδίων κατά Molgaard^[87], δηλαδή στη συσχέτιση του ύψους για την χρονολογική ηλικία (κοντά ή ψηλά οστά), του εμβαδού του οστού με το ύψος (λεπτά ή πλατιά οστά) και της BMC με το εμβαδόν του οστού (ελαφριά ή βαριά οστά), καθώς και την εκτίμηση της μυϊκής μάζας κατά Hogler^[77]. Έτσι θα πρέπει να εκτιμηθούν συνολικά επτά συγκεκριμένες τιμές του z-score και συγκεκριμένα:

1. Το z-score της areal BMD.
2. Την συσχέτιση της BMC με την χρονολογική ηλικία (παρέχεται από τον τύπο z-score: $BMC - mean / SD$).
3. Την συσχέτιση του ύψους για την χρονολογική ηλικία (παρέχεται από τον τύπο z-score: $RS - mean / SD$).
4. Την συσχέτιση του εμβαδού του οστού με το ύψος (παρέχεται από τον τύπο z-score: $BMC - mean / SD$).
5. Την συσχέτιση της BMC με το εμβαδόν του οστού (παρέχεται από τον τύπο z-score: $RS - mean / SD$).

6. Την συσχέτιση μυϊκής μάζας/LTM με το ύψος (παρέχεται από τον τύπο z-score: RS-mean/SD).
7. Την συσχέτιση της BMC με την μυϊκή μάζα//LTM (παρέχεται από τον τύπο z-score: RS-mean/SD).

Για την παροχή των ανωτέρω τιμών z-score χρησιμοποιείται η στατιστική μέθοδος LMS που αφορά καμπύλες L με απόδοση μέσης τιμής M και σταθερής απόκλισης SD με την ηλικία. Τέλος, απαιτείται μετατροπή των τιμών BMD μεταξύ των μονάδων εξέτασης και των μονάδων στις βάσεις αναφοράς που σε πολλές περιπτώσεις διαφέρουν.

3-2-7 Βάσεις δεδομένων

Οι παρεχόμενες βάσεις δεδομένων αναφοράς που έχουμε στην διάθεσή μας είναι οι ακόλουθες. Η βάση NIH «BMD in childhood study», η οποία αφορά σε αμερικανικό πληθυσμό παιδιών και εφήβων, αγοριών και κοριτσιών, ηλικίας 7-17 ετών, λευκής, μαύρης και hispanic φυλής και σε μονάδα Hologic. Οι μετρήσεις αφορούν την ολόσωμη, τη μέτρηση στην Ο.Μ.Σ.Σ., την μέτρηση στο αντιβράχιο και στο ισχίο^[88]. Η βάση Dutch αφορά σε ολλανδικό πληθυσμό παιδιών και εφήβων, αγοριών και κοριτσιών, ηλικίας 4-20 ετών. Έγινε χρήση μονάδας Lunar DPXL-PED και οι μετρήσεις αφορούν σε ολόσωμη μέτρηση, body composition, μέτρηση στην Ο.Μ.Σ.Σ., BMAD και Tanner stage^[89]. Η British είναι βάση πληθυσμού παιδιών και εφήβων, ηλικίας 5-18 ετών, αγοριών και κοριτσιών, λευκής, μαύρης και ασιατικής φυλής, σε μονάδα Lunar Prodigy. Οι μετρήσεις αφορούν την ολόσωμη μέτρηση, μέτρηση στην Ο.Μ.Σ.Σ. και την BMD/BMAD^[90]. Η Argentina είναι βάση δεδομένων αργεντίνικου λευκού πληθυσμού παιδιών, ηλικίας 2-20 ετών σε μονάδα Norland XR-26. Αφορά σε ολόσωμη μέτρηση, μέτρηση στην Ο.Μ.Σ.Σ., μέτρηση στο αντιβράχιο και στο ισχίο^[91].

3-2-8 Ακτινολογική γνωμάτευση

Η συνολική γνωμάτευση της παιδιατρικής DXA θα πρέπει απαραίτητως να περιλαμβάνει τα παρακάτω στοιχεία:

1. Το ονοματεπώνυμο, την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα, το βάρος και το ύψος του εξεταζόμενου.
2. Τον τύπο μονάδας DXA και την βάση δεδομένων αναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν.
3. Το ιστορικό προηγηθέντων καταγμάτων.
4. Τις ενδείξεις της εξέτασης.
5. Την σκελετική ηλικία (εάν παρέχεται).
6. Την περιοχή μέτρησης.
7. Τιμές BMC, areal BMD και BMC.
8. Τις συνολικά επτά συγκεκριμένες τιμές του z-score που προαναφέρθηκαν.
9. Την προσαρμογή με την αύξηση και την ανάπτυξη.
10. Την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.
11. Τις συστάσεις για επανέλεγχο^[59, 92].

Επισημαίνεται ότι σύμφωνα με τις επίσημες θέσεις της International Society of Clinical Densitometry (ISCD), η εκτίμηση της παρουσίας οστεοπόρωσης στους παιδιατρικούς πληθυσμούς δεν θα πρέπει να στηρίζεται αποκλειστικά και μόνο στα αποτελέσματα της μέτρησης της οστικής πυκνότητας (Πίνακας 3-2)^[81]. Είναι επίσης ενδεικτικό ότι το 50% των διαγνώσεων οστεοπόρωσης στα παιδιά είναι λανθασμένες και αυτό συμβαίνει είτε λόγω χρήσης του T-score ή ακατάλληλης βάσης δεδομένων αναφοράς, ή ακατάλληλου ROI ή λόγω της μη εκτίμησης του φυσιολογικά χαμηλού αναστήματος του εξεταζόμενου^[59, 93].

-
- The WHO classification (for defining osteopenia and osteoporosis) should not be used.
 - Z-scores should be used instead of T-scores in children.
 - T-scores should not appear in reports or on DXA printouts for children.
 - The diagnosis of osteoporosis in children should not be made on the basis of densitometric criteria alone.
 - Terminology such as "low bone density for chronological age" may be used if the Z-score is below -2.0.
 - Z-scores must be interpreted in light of the best available pediatric databases of age-matched controls. The reference database should be cited in the report.
 - Preferred skeletal sites for measurement are spine and total body.
 - The value of BMD to predict fractures in children is not clearly demonstrated.
 - Standards for adjusting BMD or bone mineral content (BMC) for factors such as bone size, pubertal stage, skeletal maturity, or body composition have not been agreed upon. Clearly state any adjustments in the report.
 - Successive BMD studies should be done using the same machine, scanning mode, software, and analysis when appropriate. Changes may be required with growth of the child.
 - Deviations from standard adult acquisition protocols, for example low-density software or any adjustment of ROI (region of interest), should be stated in the report.
-

Πίνακας 3-2: Οι θέσεις της International Society of Clinical Densitometry (ISCD) σχετικά με τη χρήση της DXA στη διαγνωστική προσέγγιση του παιδιατρικού πληθυσμού (αγόρια και κορίτσια κάτω των 20 ετών) (τροποποιημένο από Borges, (2006)^[94]

3-2-9 Το αποτέλεσμα της DXA είναι ένας απλός αριθμός ή μία διάγνωση;

Από τη θέση του ακτινοδιαγνώστη η μέτρηση της DXA, αποτελεί τόσο έναν αριθμό όσο και μία διάγνωση, χαρακτηρίζοντας τη συγκεκριμένη μέθοδο ιδιαίτερη σε σύγκριση με τις άλλες απεικονιστικές εξετάσεις. Ο ακτινοδιαγνώστης, όπως ο κλινικός ιατρός οφείλει να γνωρίζει όλες εκείνες τις βιολογικές διαδικασίες με τις οποίες επιτυγχάνεται το αριθμητικό αποτέλεσμα της μεθόδου, όπως επίσης πρέπει να διασφαλίζει την άρτια χρήση της τεχνικής^[71]. Επιπλέον πρέπει να γνωρίζει τους στατιστικούς περιορισμούς της μεθόδου και τις χρήσεις ενός αριθμητικού αποτελέσματος. Για παράδειγμα, οφείλει να είναι πλήρως εξοικειωμένος με την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα της εξέτασης και να είναι σε θέση κρίνοντας την ελάχιστη σημαντική μεταβολή, να προτείνει τα κατάλληλα χρονικά διαστήματα της παρακολούθησης του ασθενή^[95]. Θα πρέπει να είναι σε θέση να ερμηνεύσει το αποτέλεσμα της εξέτασης, λαμβάνοντας υπόψη συγκεκριμένους παράγοντες όπως το φύλο, την εθνικότητα, το ύψος, το βάρος, τη σύνθεση του σώματος και την βιολογική ωριμότητα του ασθενούς. Τέλος απαιτείται η εξειδίκευση του ακτινοδιαγνώστη στο μυοσκελετικό σύστημα, γνώση της πρόγνωσης του κινδύνου κατάγματος και αξιολόγηση της κορυφαίας BMD^[71].

3-3 Μέθοδος ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας (QUS)

3-3-1 Βασικές αρχές

Η μέθοδος της ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας (quantitative ultrasound, QUS) αναπτύχθηκε το 1984 και χρησιμοποιείται τις τελευταίες δεκαετίες για τον έλεγχο της οστεοπόρωσης, στηριζόμενη στην αρχή της παραγωγής (λειτουργία ως πομπού) και της ανίχνευσης (λειτουργία ως δέκτη) δέσμης υπερήχων, μέσω μετατροπών ενέργειας υψηλής διακριτικής ικανότητας, που ονομάζονται ηχοβολείς (transducers). Βασική μονάδα του μετατροπέα υψηλής διακριτικής ικανότητας είναι οι κρύσταλλοι, που κατασκευάζονται είτε από φυσικά, είτε από συνθετικά υλικά. Η παραγωγή των υπερήχων βασίζεται στην αρχή του πιεζοηλεκτρικού φαινομένου, δηλαδή στην ιδιότητα συγκεκριμένων κρυστάλλων, που όταν βρεθούν κάτω από διαφορά δυναμικού, να παραμορφώνονται αλλάζοντας σχήμα. Η διακοπή της εφαρμογής της διαφοράς δυναμικού οδηγεί στην επάνοδο των κρυστάλλων στην αρχική τους μορφή. Αυτή η μικρή διαστολή και συστολή των κρυστάλλων υπό την εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου οδηγεί στην παραγωγή ακουστικής ενέργειας που μεταβιβάζεται υπό μορφή κυμάτων υπερήχων^[96].

Η ταχύτητα μετάδοσης των ηχητικών κυμάτων (C) είναι συνάρτηση της πυκνότητας (P) και της ελαστικότητας του όγκου (K) του μέσου μετάδοσης, όπου ως ελαστικότητα όγκου θεωρείται το μέτρο μεταβολής της αντίστασης του υλικού στην εκάστοτε συμπίεση. Η ταχύτητα μετάδοσης των ηχητικών κυμάτων παρέχεται από τον τύπο $C = (K/P) \times 1/2$. Οι υπέρηχοι χαρακτηρίζονται επίσης από την περίοδο (T) που ισοδυναμεί με τη διάρκεια ενός κύκλου και ισούται με το αντίστροφο της συχνότητας (f), που με τη σειρά της ισοδυναμεί με τον αριθμό των κύκλων μιας κυματικής μεταβλητής ανά sec και εκφράζονται σε Hz (1Hz=1 κύκλος/sec). Το μήκος του κύματος (λ) με τη σειρά του αντιστοιχεί στο μήκος στο χώρο που καταλαμβάνει ένας κύκλος και η ένταση (I) είναι ανάλογη της ενέργειας που καταναλώνεται για την παραγωγή της^[96].

Η ταχύτητα μετάδοσης των ηχητικών κυμάτων διαφέρει από υλικό σε υλικό, κατά συνέπεια η ταχύτητα μετάδοσης στον αέρα ισούται με 331 m/sec, στο λίπος 1450 m/sec, στο νερό και στα μαλακά μόρια με 1540 m/sec, στο ήπαρ με 1550 m/sec, ενώ στα οστά με 4080 m/sec. Το 1984 ο Langton και συν. χρησιμοποίησαν την εξασθένηση της δέσμης υπερήχων για τη διάκριση φυσιολογικών ηλικιωμένων γυναικών από αντίστοιχες με πρόσφατο κάταγμα ισχίου, θέτοντας πρακτικά τις βάσεις για την εμφάνιση και την καθιέρωση της μεθόδου της ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας^[97].

3-3-2 Πλεονεκτήματα- μειονεκτήματα και θέσεις εξέτασης

Η QUS είναι ακόμη μία διαθέσιμη τεχνική, ευρέως διαδεδομένη στην Ευρώπη, για την αξιολόγηση της οστικής υγείας. Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου αφορούν σε:

1. μεγάλη διαθεσιμότητα
2. απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας
3. μειωμένο κόστος εξέτασης
4. φορητές μονάδες χαμηλού βάρους
5. άμεσα διαθέσιμη μέτρηση^[98, 99]

Ενώ τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι τα παρακάτω:

1. μη συμβατότητα των αποτελεσμάτων μεταξύ των διαθέσιμων μονάδων
2. απουσία μεγάλης ομάδος βάσεως δεδομένων αναφοράς
3. σημαντικός αριθμός ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων
4. δεν ενδείκνυται για παρακολούθηση ασθενών υπό αγωγή ή χωρίς αγωγή (υψηλή μεταβλητότητα μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων)^[98, 99]

Όσον αφορά τους παιδιατρικούς πληθυσμούς, οι θέσεις των μετρήσεων είναι το οπίσθιο τμήμα της πτέρνας, οι εγγύς φάλαγγες των δακτύλων των άκρων χειρών (Εικόνα 3-4), το άπω τμήμα της κερκίδας, η μεσότητα της διάφυσης της κνήμης και η επιγονατίδα.



Εικόνα 3-4: Μέτρηση της πρώτης φάλαγγας του τρίτου δακτύλου με συσκευή Sunlight Omnisense (τροποποιημένη από Knapp, (2009)^[100]

3-3-3 Μονάδες QUS

Οι μονάδες QUS παρέχουν συγκεκριμένους ηχοβολείς οι οποίοι είναι σχεδιασμένοι για χρήση σε ενήλικες. Για τον παραπάνω λόγο η εξέταση παιδιατρικού πληθυσμού απαιτεί προσαρμογή της μεθόδου με μικρότερου μεγέθους ηχοβολέων και χρήση ειδικών pads για παιδιά. Επίσης απαιτείται η παρουσία ειδικού μέσου «σύζευξης» του ηχοβολέα και της κατ' εξέταση περιοχής. Οι παλαιότερες μονάδες χρησιμοποιούσαν συνήθως το νερό ως μέσο σύζευξης, ενώ οι πιο πρόσφατες μονάδες χρησιμοποιούν ειδικά λαστιχένια pads ή υπερηχογραφικό gel. Οι συσκευές που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η DBM Sonic BP (IGEA, Italy) και η Sunlight Omnisense 7000P (Sunlight Medical Ltd, Israel).

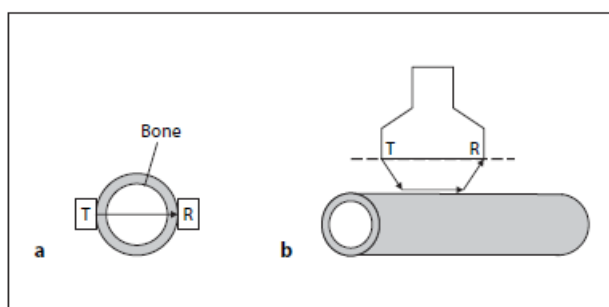
Η μονάδα DBM Sonic BP σχεδιάστηκε για τη μέτρηση στις φάλαγγες των δακτύλων ενηλίκων εξεταζόμενων, ωστόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τις φάλαγγες των δακτύλων των παιδιών. Χρησιμοποιεί δύο ανιχνευτές αντιδιαμετρικά της εξεταζόμενης περιοχής, μετρά την μεταξύ τους απόσταση και το χρόνο από την αποστολή και τη λήψη του υπερηχητικού κύματος, υπολογίζοντας τον παράγοντα SOS και BTT (Εικόνα 3-5)^[101].

Η μονάδα Sunlight Omnisense 7000P κάνει χρήση ενός μόνο ηχοβολέα-ανιχνευτή ο οποίος παίζει τον ρόλο τόσο του πομπού όσο και του δέκτη των

υπερηχητικών κυμάτων (Εικόνα 3-5). Ουσιαστικά γίνεται μέτρηση του αντανακλώμενου υπερηχητικού κύματος από την κρούση αυτού στο φλοιώδες οστό, το οποίο υπόκειται τη μέτρηση. Η συγκεκριμένη μονάδα μετρά τον παράγοντα SOS στην κερκίδα και την κνήμη ενώ υποστηρίζεται και η καταλληλότητά της για παιδιατρικό και νεογνικό πληθυσμό λόγω των υπάρχουσών βάσεων δεδομένων.

Παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα των μετρήσεων των μονάδων QUS:

1. η ακριβής τοποθέτηση του άκρου
2. η ποιοτική κατάσταση λειτουργίας της μονάδος
3. η θερμοκρασία περιβάλλοντος
4. η δραστηριότητα του ασθενούς κατά το άμεσο χρονικό διάστημα που προηγήθηκε της εξέτασης
5. το μέσο πλάτος των δακτύλων
6. οι φυσιολογικές ανατομικές παραλλαγές των υπό εξέταση οστών^[98].



Εικόνα 3-5: Αρχή λειτουργίας a. μονάδος DBM Sonic και b. μονάδος Sunlight Omnisense. Τα βέλη δείχνουν την κατεύθυνση των υπερηχητικών κυμάτων. R= δέκτης, T= πομπός (τροποποιημένη από McDevitt, (2007)^[102]

3-3-4 Παράμετροι μεθόδου QUS

Οι μετρήσεις της μεθόδου QUS δεν αφορούν άμεσα την οστική μάζα, αλλά την οστική «ποιότητα» η οποία εξαρτάται τόσο από το μέγεθος και την οστική πυκνότητα του οστού όσο και από την μικροαρχιτεκτονική των οστεοδοκίδων αυτού^[103, 104, 105, 106]. Για παράδειγμα στη θέση της πτέρνας οι μετρήσεις της QUS κατά κύριο λόγο αντικατοπτρίζουν την τρισδιάστατη μορφή και των

αριθμό των οστεοδοκίδων, το πάχος αυτών και το βαθμό επιμετάλλωσης. Τέλος θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι τιμές των μετρήσεων επηρεάζονται τόσο από την ποσότητα και το είδος του μυελού του υπό μέτρηση οστού, όσο και από τα μαλακά μόρια που περιβάλλουν αυτό^[106, 107].

Οι πρωταρχικοί παράμετροι που παρέχονται με την QUS είναι η ταχύτητα μετάδοσης των ηχητικών κυμάτων (SOS, μετρούμενη σε m/sec) και η εξασθένιση της δέσμης των ηχητικών κυμάτων (BUA, μετρούμενη σε db/MHz). Οι παράμετροι BUA και SOS μερικές φορές συνδυάζονται σε μία παράμετρο που αναφέρεται ως «stiffness» ή ποσοτικός υπερηχογραφικός δείκτης (QUI, quantitative ultrasound index)^[108]. Στον παιδιατρικό πληθυσμό, οι παράμετροι BUA και SOS παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση τιμών ανάλογα με το στάδιο της ανάπτυξης και τις θέσεις των μετρήσεων^[104, 106, 109, 110]. Ο ρυθμός διαφοροποίησης-αύξησης των τιμών διαφέρει σημαντικά μεταξύ αγοριών και κοριτσιών κατά την εφηβεία, ενώ η πιο υψηλή τιμή του παράγοντα SOS παρατηρήθηκε σε κορίτσια μεταξύ 9 και 15 ετών^[104, 106, 111]. Ο συντελεστής διακύμανσης για παιδιατρικούς πληθυσμούς των τιμών SOS και BUA κυμαίνεται από 0,5% έως 1,2% και από 2% έως 5% αντίστοιχα^[112, 113, 114, 115].

3-3-5 Παρουσίαση μελετών

Στη σύγχρονη βιβλιογραφία παρατηρείται διχογνωμία σχετικά με την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της μεθόδου QUS, αλλά και τη συσχέτιση των τιμών των μετρήσεων αυτής με τα αποτελέσματα άλλων τεχνικών εκτίμησης της οστικής αντοχής. Ένας σημαντικός αριθμός μελετών τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά καταδεικνύει μία σχετικά χαμηλή συσχέτιση των τιμών της QUS και τιμών προερχόμενων από μετρήσεις με DXA και pQCT^[106, 112, 113, 114, 116, 117], καθιστώντας την QUS μη επαρκή μέθοδο για την παρακολούθηση ασθενών που έχουν υποβληθεί σε άλλου είδους εξέταση κατά το παρελθόν.

Παρ' όλα αυτά για τον πληθυσμό των νεογνών, υπάρχει σημαντική ανάγκη να αναπτυχθεί μία μη επεμβατική τεχνική για την αξιολόγηση της οστικής υγείας. Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν τη μεγάλη σημασία της οστικής

υγείας στη νεογνική ηλικία τόσο για την μετέπειτα ενήλικη ζωή όσο και για την οστική αντοχή κατά την παιδική και εφηβική ηλικία. Η διάγνωση της οστεοπενίας της ανωριμότητας (osteopaenia of prematurity) παραμένει μία νοσολογική οντότητα, της οποίας η διάγνωση τίθεται αρκετά δύσκολα αφού δεν υφίσταται κάποιο συγκεκριμένο “screening test” αυξημένης ευαισθησίας και ειδικότητας. Τόσο οι βιοχημικοί δείκτες όσο και οι απλές ακτινογραφίες (επί απουσίας κατάγματος) παραμένουν μη διαγνωστικά εργαλεία. Παρόλο που η χρήση της DXA αυξάνει συνεχώς για την αξιολόγηση της οστικής υγείας των νεογνών, το μέγεθος της μονάδος, ο χρόνος που απαιτείται για την περαίωση της εξέτασης και η χρήση της ιονίζουσας ακτινοβολίας καθιστούν την μέθοδο ακατάλληλη για τον έλεγχο ρουτίνας των λιποβαρών νεογνών. Από την άλλη, προκατακτικές μελέτες παρουσίασαν τη χρησιμότητα της μεθόδου QUS στην αξιολόγηση της οστικής ποιότητας των νεογνών και ανέδειξαν την QUS ως μία πολλά υποσχόμενη τεχνική^[102]. Στον Πίνακα 3-3 παραθέτονται τα χαρακτηριστικά 12 μελετών για την αξιολόγηση της οστικής ποιότητας των νεογνών με QUS και συγκριτικά δεδομένα με άλλες μεθόδους.

Το συμπέρασμα των 12 παραπάνω μελετών ήταν ότι σε γενικές γραμμές, η QUS δίνει αξιόπιστες μετρήσεις για το σκελετό των νεογνών και των βρεφών, ενώ παρόλο που χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικές συσκευές (η DBM Sonic BP και η Sunlight Omnisense 7000P) με τεχνικά διαφορετικά χαρακτηριστικά, τα αποτελέσματα αυτών κρίθηκαν παρόμοια. Στα αποτελέσματα των μετρήσεων παρουσιάζεται μία σημαντική διαφορά των τιμών μεταξύ των πρόωρων και των τελειόμηνων και μία πτώση των τιμών SOS στα πρόωρα νεογνά. Οι παραπάνω διαφορές ίσως να αφορούν τη διακοπή της οστικής ανακατασκευής στα πρόωρα νεογνά και μία επακόλουθη αύξηση της πορωτικότητας του φλοιώδους οστού και της οστικής απώλειας εξαιτίας διαφόρων παραγόντων που λαμβάνουν χώρα όπως η χρήση φαρμακευτικών ουσιών, η φλεγμονή και η ακινησία^[102].

Σε μία αρκετά πρόσφατη μελέτη οι Aceto και συν. (2014) προσπάθησαν να αξιολογήσουν την οστική υγεία παιδιών και εφήβων, ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο ευαίσθητο στη θεραπεία με κορτικοειδή (steroid-sensitive nephrotic

syndrome/ SSNS)^[118]. Καθώς το SSNS απαιτεί για την θεραπεία του υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών, έχει σημαντικές σκελετικές επιπτώσεις (οστεοπόρωση από γλυκοκορτικοειδή) στους ασθενείς. Στην παραπάνω μελέτη έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί το αντίκτυπο της χρήσης γλυκοκορτικοειδών στην επιμετάλλωση των οστών κάνοντας χρήση δύο διαγνωστικών εργαλείων, της DXA και της QUS και κατόπιν να αξιολογηθεί η επάρκεια των δύο απεικονιστικών μεθόδων. Τα συμπεράσματα της μελέτης ανέδειξαν την αύξηση της επίπτωσης της οστεοπόρωσης από γλυκοκορτικοειδή ανάλογα με την φαρμακευτική δοσολογία και όσον αφορά την επάρκεια των δύο συγκρινόμενων μεθόδων απεικόνισης, ανέδειξε την αναλογία των αποτελεσμάτων αυτών και χαρακτήρισε την QUS αξιόπιστη τεχνική για την αξιολόγηση της οστικής υγείας.

References	Year	QUS device	Site/parameter	Term/preterm	Design	N	SOS	Age at scan, days	Preterm values	Age at scan
Ritschl et al. [52]	2005	DBM sonic	metacarp/SOS, BTT	yes/yes	cross-sectional/longitudinal	338	1,683 (27) ^a	<1	1,605 (6) ^a (GA 23–25 weeks) 1,614 (12) ^a (GA 26–28 weeks) 1,613 (15) ^a (GA 29–31 weeks) 1,634 (15) ^a (GA 32–34 weeks) 1,643 (14) ^a (GA 35–37 weeks)	term CGA
Gonelli et al. [48]	2004	DBM sonic	hum/SOS, BTT	yes/no	cross-sectional	140	1,727 (25.7) ^a	≤ 3		
Rubinacci et al. [43]	2003	DBM sonic	hum/SOS, BTT	yes/yes	cross-sectional	94	1,734 (28) ^a	≤ 7	1,664 (42) ^a	1–19 weeks PCA
McDevitt et al. [46]	2005	omnisense	radius, tibia/SOS	yes/yes	cross-sectional	110	3,079 ^b	≤ 7	2,994 ^b 2,911 ^b	within 7 days
McDevitt et al. [51]	2004	omnisense	tibia/SOS	yes/yes	cross-sectional	103	3,100 (2,870–3,381) ^b	≤ 2	2,772 (2,566–2,934) ^b	31–42 weeks CGA
Rauch and Schoenau [58]	2004	omnisense	tibia/SOS	yes/yes	cross-sectional	25 twins	2,850–3,300 ^c		2,630–3,300 ^c	
Littner et al. [44]	2003	omnisense	tibia/SOS	yes/yes	cross-sectional	73	2,850–3,300 ^c	≤ 4	2,630–3,300 ^c	within 4 days
Nemet et al. [45]	2001	omnisense	tibia/SOS	yes/yes	cross-sectional	44	3,101 (2,899, 3,314) ^b	≤ 2	2,914 (2,516, 3,139) ^b 2,745 (2,533–3,036) ^b	36 weeks CGA 37 weeks CGA
Lit Manovitz et al. [53]	2004	omnisense	tibia/SOS	no/yes	longitudinal	12			2,886 (29) ^a 2,792 (30) ^a 2,753 (30) ^a	birth 4 weeks PCA 8 weeks PCA
Tomlinson et al. [54]	2003	omnisense	tibia/SOS	no/yes	longitudinal	18			2,923 (2,672–3,107) ^b 2,802 (2,502–2,991) ^b	within 7 days 35–37 weeks CGA
Eliakim et al. [61]	2003	omnisense	tibia/SOS	no/yes	interventional	24			2,892 (29.5) ^a (control group)	birth
May et al. [55]	2002	omnisense	tibia/SOS	no/yes	case study	3				

^a Mean (SD); ^b median (range); ^c range.

Πίνακας 3-3: Περίληψη των 12 μελετών για την χρήση της QUS σε νεογνά και βρέφη (τροποποιημένο από McDevitt, (2007)^[102]

3-4 Ογκομετρική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (volumetric Quantitative Computed Tomography, vQCT)

3-4-1 Βασικές αρχές

Η αξονική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT) της σπονδυλικής στήλης περιγράφηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 1970 και χρησιμοποιήθηκε ευρύτερα την δεκαετία του 1980^[119, 120]. Μετά την εισαγωγή της μεθόδου της DXA η χρήση της μειώθηκε αισθητά, ωστόσο το ενδιαφέρον για την μέθοδο ανανεώθηκε καθώς άρχισε να αναγνωρίζεται η σημασία της οστικής γεωμετρίας στην αξιολόγηση της οστικής υγείας.

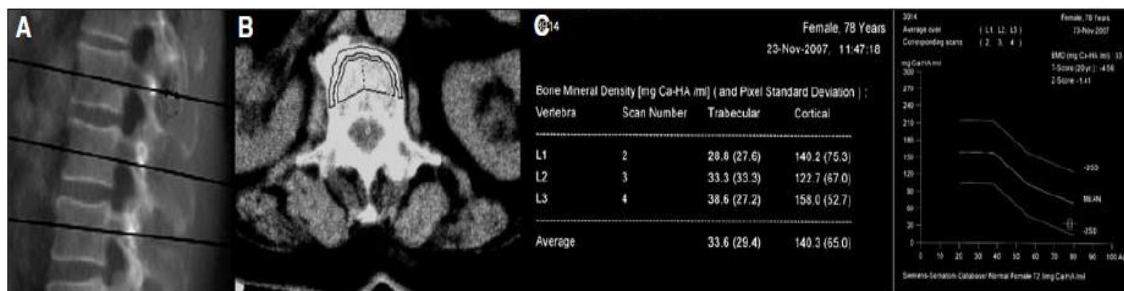
Η μέθοδος της ογκομετρικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας (vQCT) αφορά τροποποιημένη μέθοδο υπολογιστικής τομογραφίας, η οποία χρησιμοποιεί μονάδες Hounsfield (HU) για τον υπολογισμό της ολικής οστικής πυκνότητας. Παρέχεται από τον μαθηματικό τύπο CTnumber: $(\mu - \mu_w / \mu_w) \times 1000$ (Hounsfield) όπου μ ο συντελεστής εξασθένησης X-ray ανά ογκοστοιχείο και μ_w ο αντίστοιχος συντελεστής εξασθένησης X-ray σε ισοδύναμο αποσταγμένου ύδατος^[121]. Η μέθοδος βασίζεται στη μεγαλύτερη απορρόφηση των ακτίνων X από τα μεταλλικά στοιχεία του σκελετού και η ανάλυση των εικόνων εκτός από την απλή ακτινολογική εκτίμηση, προχωρεί σε επιπλέον εκτίμηση ποσοτικών παραμέτρων μέσω ειδικών προγραμμάτων. Οι μετρήσεις γίνονται κυρίως στη σπονδυλική στήλη και τον αυχένα του μηριαίου οστού χρησιμοποιώντας παραμέτρους πολυτομικού τομογράφου. Η vQCT έχει το πλεονέκτημα της απομόνωσης προς ανάλυση του σπογγώδους οστού (το οποίο είναι 6 έως 8 φορές πιο μεταβολικά ενεργό από το φλοιώδες), επιτρέποντας την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας ξεχωριστά στο σπογγώδες και το φλοιώδες τμήμα των οστικών επιφανειών, μετρώντας την οστική πυκνότητα σε όγκο και εκφράζοντας το αποτέλεσμα σε gr/cm^3 . Τέλος η μέθοδος διακρίνεται στην δισδιάστατη μορφή της, που πραγματοποιεί ανάλυση της περιοχής ενδιαφέροντος (region of interest, ROI) ανά pixel και τα τελευταία χρόνια στην τρισδιάστατη που πραγματοποιεί ανάλυση της περιοχής ενδιαφέροντος ανά voxel και αποτελεί την vQCT^[122].

3-4-2 Τεχνικά χαρακτηριστικά της εξέτασης

Η νQCT εφαρμόζεται στην σπονδυλική στήλη, στο μηριαίο οστό και σπανιότερα στο αντιβράχιο. Στην σπονδυλική στήλη πραγματοποιείται πολυτομική σάρωση με πάχος τομής 1mm, δύο σπονδύλων από τον Θ12 έως Ο3 χρησιμοποιώντας πρότυπα βαθμονομημένο ομοίωμα (πάχος τομής 1-3 mm, μετακίνηση τράπεζας 1-1,5 mm, FOV 150-500, mAs 100-200). Κατόπιν ακολουθεί τρισδιάστατη ανασύνθεση του σπονδύλου σε εγκάρσιο, στεφανιαίο και οβελιαίο άξονα. Οριοθετείται από τον εξετάζοντα περιοχή έλλειψης, σε εγκάρσια τομή, στην μεσότητα του υπό εξέταση σπονδυλικού σώματος, η οποία στον οβελιαίο και στεφανιαίο άξονα φέρει ανώτερα και κατώτερα όρια (VOI) καλύπτοντας περίπου το 70% του συνολικού όγκου του σπονδυλικού σώματος του περιβαλλόμενου μεταξύ των επιφυσιακών πλακών. Η μέτρηση του VOI μπορεί να γίνει στο μέσο του σπονδυλικού σώματος ή αλλαχού. Η τμηματική ανάλυση ανέρχεται στα 0,5 mm (οριακά ικανοποιητική για πάχος φλοιού ~1,5 έως 2 mm), ενώ είναι απαραίτητη η αποφυγή σπονδυλικών αλλοιώσεων όπως τα αιμαγγειώματα και οι σκληρυντικές αλλοιώσεις στην περιοχή του VOI (Εικόνα 3-6).

Στο μηριαίο οστό πραγματοποιείται πολυτομική σάρωση με πάχος τομής 1 έως 3 mm αρχόμενη 1-2 cm άνωθεν της κεφαλής του μηριαίου και περιλαμβάνει το σύνολο της κεφαλής του μηριαίου οστού, τον μείζονα τροχαντήρα και το εγγύς τμήμα της διάφυσης του μηριαίου έως τουλάχιστον 1,5 cm κάτωθεν του ελάσσονος τραχαντήρα (πάχος τομής 1-3 mm, μετακίνηση τράπεζας 1-1,5 mm, FOV 150-500, mAs 150-330, Kv 120, τμηματική ανάλυση ~0,5 mm/ ικανοποιητική ανάλυση για πάχος φλοιού ~1,5-2 mm)^[123].

Στο αντιβράχιο πραγματοποιείται πολυτομική σάρωση σε μήκος 10 cm, αρχόμενη 0,5 cm περιφερικά της στυλοειδούς απόφυσης της κερκίδας (πάχος τομής 1 mm, μετακίνηση τράπεζας 1 mm, FOV <100, mAs 100-200, Kv 120, τομές κάθετα στον άξονα της κερκίδας, QRM phantom 0 mg/cm³) και γίνεται χρήση ειδικού πρότυπα βαθμονομημένου ομοιώματος^[124].



Εικόνα 3-6: Α. Οβελιαία τομή Ο.Μ.Σ.Σ. με αναγνώριση των προς εκτέλεση τομών (Ο1 έως Ο3 σπόνδυλοι), Β. οριοθέτηση περιοχής ενδιαφέροντος ROI (σπογγώδες τμήμα), C. Αποτελέσματα BMD σπογγώδους και φλοιώδους τμήματος σπονδύλων Ο1-Ο3 (τροποποιημένη από D'Elia, (2009)^[125]

3-4-3 Αξιολόγηση αποτελεσμάτων

Κατά τη μέτρηση της ανατομικής θέσης της σπονδυλικής στήλης αξιολογείται η μέση τιμή της οστικής πυκνότητας στο σπογγώδες οστό (tBMD), στο μέσο του σπονδυλικού σώματος, στο φλοιώδες οστό (cBMD, vertebral body VOI), στο ολικό (integral/iBMD, osteo VOI)^[126, 127, 128], στις επιφυσιακές πλάκες^[129], ενώ αξιολογούνται και επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν το εμβαδόν, το ύψος και το πλάτος του σπονδυλικού σώματος^[130], τον ολικό όγκο (iVOL)^[131], τον όγκο φλοιώδους οστού (cVOL), την μέση τιμή οστικής μάζας (BMC) και δείκτες οστικής αντοχής (Bone Strength Index, BSI, Compstr)^[130].

Η αυξημένη ακρίβεια της μέτρησης οφείλεται στο ότι προσδιορίζονται με σαφήνεια τα όρια των επιφυσιακών πλακών, γεγονός που έχει ιδιαίτερη σημασία στην οριοθέτηση του σπονδύλου ιδίως σε περιπτώσεις λόρδωσης ή σκολίωσης. Επίσης, η ογκομετρική εκτίμηση συγκεκριμένων περιοχών έχει ως αποτέλεσμα την ικανοποιητική μελέτη της μηχανικής αντοχής. Συγκεκριμένα στο μηριαίο οστό μελετάται η μέση οστική πυκνότητα στο ολικό, φλοιώδες και σπογγώδες αυχένος και τροχαντήρων καθώς και επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν το εμβαδόν (cross sectional area) σε αυχένα και μείζονα τραχαντήρα, ο δείκτης HAL (Hip Axis Length) και η ροπή αδράνειας (cross sectional moment of inertia). Σε περίπτωση αρθροπλαστικής, μέσω ειδικών προγραμμάτων γίνεται εκτίμηση της BMD περιοχών πέριξ του εμφυτεύματος και της κοτύλης^[132]. Στο αντιβράχιο, μετράται στην επίφυση (udQCT) η μέση

οστική πυκνότητα στο ολικό (total BMD) και η επιφάνεια διατομής (total area), η μέση οστική πυκνότητα στο φλοιώδες (cortical BMD) και το πάχος του φλοιού (cortical thickness)^[124]. Τέλος, η χρήση του z-score θεωρείται αξιόπιστη για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων, με τιμές z-score μεγαλύτερες του -2 να θεωρούνται παθολογικές, ενώ οι πλέον αξιόπιστες τιμές του z-score θεωρούνται αυτές της mid trabecular BMD σε 2D ή 3D QCT τεχνική. Με τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τιμές αναφοράς να είναι εκείνες που αναφέρονται από τον Gilsanz και συν.^[133]

3-4-4 Εκτίμηση τιμών και οστική γεωμετρία

Η νQCT εκτιμά την ογκομετρική οστική πυκνότητα διαχωρίζοντας την οστική γεωμετρία και την οστική πυκνότητα ως ανεξάρτητους παράγοντες για τον κίνδυνο κατάγματος^[127], ενώ ταυτοχρόνως μας παρέχει επιπρόσθετες πληροφορίες που αφορούν τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών^[127, 134]. Η ογκομετρική μέτρηση μας παρέχει ακριβή στοιχεία σχετικά με το μέγεθος, τα όρια και το σχήμα των σπονδύλων, μεταξύ πληθυσμιακών ομάδων με διαφορετικό κίνδυνο κατάγματος ή φυλετικών ομάδων με διαφορετική οστική γεωμετρία^[131]. Οι παραπάνω μετρήσεις μας δίνουν σημαντικές πληροφορίες για τις ιδιότητες του αυξανόμενου σκελετού. Για παράδειγμα, αναδείχθηκαν σημαντικές αλλαγές στην οστική πυκνότητα του σπογγώδους οστού των σπονδύλων κατά την διάρκεια της εφηβείας, παρ' όλο που η αύξηση του σπονδυλικού σκελετού παρατηρείται να συμβαίνει «ομαλώς» από την παιδική στην εφηβική ηλικία. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε ότι ενώ τα αγόρια και τα κορίτσια ίδιου ύψους και ηλικίας, παρουσίασαν όμοιες τιμές οστικής πυκνότητας σπογγώδους οστού στην Σ.Σ., το εμβαδόν της επιφάνειας διατομής για τα αγόρια ήταν 15 με 20% μεγαλύτερο από αυτό των κοριτσιών^[56]. Επειδή η ολική οστική πυκνότητα και η οστική πυκνότητα του σπογγώδους οστού επηρεάζονται διαφορετικά από την εκφυλιστική νόσο, η σχετική αξία της ολικής και της τμηματικής μέτρησης μπορεί να ποικίλλει εξαρτώμενη από την ηλικία, το φύλο και την έκταση των εκφυλιστικών αλλοιώσεων σε κάθε ομάδα μελέτης^[131]. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η πρώτη μελέτη που ανέδειξε το ζήτημα της οστικής γεωμετρίας και της σχέσης

της με την οστική αντοχή κατά την παιδική ηλικία, έγινε από τον Skaggs και συν.^[135] περίπου πριν από μία δεκαετία. Σε αυτή την μελέτη έγινε χρήση μονάδος QCT με σκοπό να εξεταστούν οι διαφορές στο αντιβράχιο 50 κοριτσιών, ηλικίας 4 έως 15 ετών, που είχαν υποστεί κάταγμα αντιβραχίου, με μία ομάδα κοριτσιών ελεύθερα κατάγματος. Η σύγκριση έγινε μετά από συνυπολογισμό και συμφωνία για τους παράγοντες της ηλικίας, του βάρους, του ύψους και του σταδίου ωρίμανσης κατά Tanner. Το αποτέλεσμα ήταν να αναδειχθεί μικρότερη επιφάνεια διατομής στο περιφερικό άκρο της κερκίδας στα κορίτσια που είχαν υποστεί κάταγμα, χωρίς ωστόσο να παρουσιαστούν διαφορές στην οστική πυκνότητα του σπογγώδους και του φλοιώδους οστού μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων.

3-4-5 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της vQCT

Η ακρίβεια της μεθόδου κυμαίνεται στο 5 έως 10%, ενώ η επαναληψιμότητα της δισδιάστατης μεθόδου στο 2 έως 3% και της τρισδιάστατης στο 1%. Όσον αφορά την έκθεση στην ακτινοβολία αυτή είναι σχετικά υψηλή και ισοδύναμη με 50 mSv.

Πέραν από την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα η μέθοδος της vQCT προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας:

1. Καθώς στους παιδιατρικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες, το λίπος του μυελού είναι αρκετά περιορισμένο, αλλαγές στη σύνθεση λίπους δεν επηρεάζουν την vBMD της σπονδυλικής στήλης^[136].
2. Η ξεχωριστή μέτρηση του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού κάνουν τη μέθοδο πιο ευαίσθητη στις μεταβολές του οστού κατά την σκελετική ανάπτυξη των παιδιών και των εφήβων^[137].
3. Οι τιμές της BMD δεν εξαρτώνται από την οστική γεωμετρία.

Γίνεται εκτίμηση της εμβιομηχανικής αντοχής των οστών μέσω παραμέτρων των αληθών μορφομετρικών διαστάσεων των οστών, όπως το εμβαδόν διατομής, το πάχος του φλοιού και την περιοστική και ενδοοστική περίμετρο.

Οι περιορισμοί της νQCT εκτός του βασικού μειονεκτήματος της χρήσης ιονίζουσας ακτινοβολίας περιλαμβάνουν:

1. Η μειωμένη ακρίβεια της μεθόδου στην περίπτωση μέτρησης μικρών οστών με λεπτό φλοιώδες τμήμα^[138]. Σε νοσηρές λοιπόν καταστάσεις, που προκαλούν λέπτυνση του φλοιού δημιουργείται η εσφαλμένη εντύπωση της επίσης μειωμένης οστικής πυκνότητας του φλοιού^[20].
2. Η διαθεσιμότητα της μεθόδου είναι αρκετά μικρότερη από αυτή της DXA καθώς πολλές μονάδες CT λόγω έλλειψης του ανάλογου λογισμικού αδυνατούν να εκτελέσουν μελέτες οστών.
3. Για την επίτευξη ικανοποιητικής ακρίβειας και επαναληψιμότητας η τεχνική απαιτεί εξειδίκευση τόσο από το τεχνολογικό προσωπικό όσο και από τον ακτινοδιαγνώστη.
4. Τέλος ο μικρός αριθμός των δεδομένων αναφοράς (συγκριτικά με την παιδιατρική DXA) για τον παιδιατρικό πληθυσμό αποτελεί σημαντική τροχοπέδη στη αξιολόγηση της οστικής αντοχής παιδιών και εφήβων με μονάδες νQCT. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα πρότυπα αναφοράς προέρχονται από μια πληθυσμιακή ομάδα 101 παιδιών^[133].

3-5 Περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (pQCT)

3-5-1 Βασικές αρχές

Η περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (peripheral QCT/ pQCT) πρωτοπαρουσιάστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990^[139]. Πρόκειται για έναν μικρό φορητό αξονικό τομογράφο (μονής τομής ή πολυτομικό hr-pQCT) για αποκλειστική χρήση στο αντιβράχιο ή στην κνήμη που διαχωρίζει και μετρά ανεξάρτητα το σπογγώδες από το φλοιώδες οστό, προσδιορίζοντας ταυτόχρονα και της γεωμετρικές παραμέτρους του οστού (Εικόνα 3-7)^[140, 141, 142].

Οι μετρήσεις της μεθόδου αφορούν την ογκομετρική ποσότητα της οστικής μάζας (BMC ολικού, σπογγώδους και φλοιώδους οστού), τη μέτρηση της

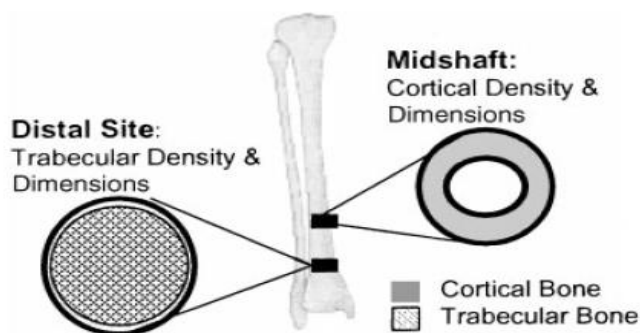
μέσης τιμής της οστικής πυκνότητας (BMD ολικού, σπογγώδους και φλοιώδους οστού καθώς και της υποφλοιώδους ζώνης) στο άπω τμήμα της κερκίδας και της κνήμης και τα αποτελέσματα εκφράζονται σε mg/cm^3 . Παρέχονται δείκτες σχετικοί με το εμβαδόν του ολικού μετρούμενου οστού (total bone area), σπογγώδους-φλοιώδους οστού, με το πάχος της φλοιώδους (CTh) και της υποφλοιώδους μοίρας (SubTh), την ενδοοστική (EndoC) και περιοστική (PeriC) περίμετρο. Επίσης, παρέχονται δείκτες που εκτιμούν την μηχανική αντοχή όπως ο δείκτης οστικής αντοχής (Bone Strength Index, BSI), τον δείκτη SSI (εξαρτώμενο από το μέτρο ελαστικότητας, την ογκομετρική πυκνότητα και την επιφάνεια διατομής του οστού), την ροπή αδράνειας (minimum moment of inertia), το δείκτη εκκεντρικότητας καθώς και την προσαρμογή του οστού στο μυϊκό σύστημα (θεωρία του μηχανοστάτη του Frost)^[143, 144, 145, 146, 147].

Επομένως, παρέχονται πρόσθετες πληροφορίες που αφορούν:

1. Δείκτες εκτίμησης του σπογγώδους οστού (ευαίσθητους στις μεταβολικές αλλαγές του οστού), όπως η ογκομετρική οστική μάζα και πυκνότητα του σπογγώδους οστού (vBMC-TbC, vBMD-TbD).
2. Δείκτες εκτίμησης της οστικής μάζας-αντοχής στη συμπίεση, όπως η ογκομετρική οστική μάζα στο φλοιώδες οστό (v cortical BMC-CtC), η ογκομετρική οστική μάζα και πυκνότητα στο ολικό οστό (v total BMC-ToC, v total BMD-ToD), η εγκάρσια επιφάνεια διατομής στο φλοιώδες οστό (cortical area-CtA), η εγκάρσια επιφάνεια διατομής στο ολικό οστό (total area-ToA).
3. Δείκτες σχετικούς με την αντοχή στην κάμψη, όπως η ροπή αδράνειας στον εγκάρσιο άξονα και ο δείκτης οστικής αντοχής (Bone Strength Index, BSI).
4. Δείκτες σχετικούς με την αντοχή στην στρέψη, όπως η πολική ροπή αδράνειας (polar cross-sectional moment of inertia, pCSMI) και ο πολικός δείκτης οστικής αντοχής (polar Bone Strength Index, pBSI).

5. Μη ειδικούς δείκτες εκτίμησης της ποιότητας του οστού, όπως η ογκομετρική οστική πυκνότητα στο φλοιώδες οστό (v cortical BMD-CtD).

Όπως προηγουμένως αναφέρθηκε οι μετρήσεις λαμβάνουν χώρα στην περιοχή του άπω τμήματος της κερκίδας/ωλένης και στην κνήμη. Για την εξισορρόπηση της μονάδος απαιτείται βαθμονομημένο ομοίωμα υδροξυαπατίτη το οποίο περιέχει και ισοδύναμο μαλακών ιστών^[141]. Η εξέταση απαιτεί χρόνο 200 sec και επιπλέον χρόνο 10 sec για την ανασύνθεση της εικόνας. Η δόση της ακτινοβολίας για μονή τομή 2,5 mm είναι ισοδύναμη με 0,03 mSv. Η in vivo ακρίβεια της μεθόδου για την ολική οστική πυκνότητα της κερκίδας είναι 0,8 CV και για την οστική πυκνότητα του σπογγώδους οστού 1,6 CV^[148, 149, 150, 151, 152]. Έτσι λοιπόν, στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται η χαμηλή δόση ακτινοβολίας, η μέτρηση της οστικής πυκνότητας τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστό, καθώς και οι παρεχόμενες πληροφορίες για την οστική γεωμετρία. Ενώ στα μειονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνονται η σχετικά μικρή διαθεσιμότητα, η αδυναμία μέτρησης στην περιοχή του αυχένα του μηριαίου οστού και της σπονδυλικής στήλης, καθώς και τα περιορισμένα δεδομένα φυσιολογικών τιμών αναφοράς^[153, 154].



Εικόνα 3-7: Οι μετρήσεις της pQCT αφορούν τόσο το σπογγώδες όσο και το φλοιώδες τμήμα του οστού στο αντιβράχιο ή στην κνήμη (τροποποιημένη από Leonard, (2003)^[20]

3-5-2 Περιοχές μέτρησης και τεχνικά χαρακτηριστικά

Το σύνηθες πρωτόκολλο εξέτασης στο άπω τμήμα της κερκίδας-ωλένης περιλαμβάνει αρχικά τη λήψη στεφανιαίου τοπογράμματος στο επίπεδο της κερκιδοκαρπικής αρθρώσεως και λαμβάνεται τομή αναφοράς παράλληλα με την αρθρική επιφάνεια του άπω τμήματος της κερκίδας. Στη συνέχεια λαμβάνονται εγκάρσιες τομές πάχους 2,5 mm στο 4% του συνολικού μήκους της κερκίδας (από την κερκιδοκαρπική άρθρωση έως το ωλέκραιο) για την μελέτη του σπογγώδους οστού, καθώς και στο 15% έως το 65% (συνήθως στο 20%) του συνολικού μήκους της κερκίδας για την μελέτη του φλοιώδους οστού.

Το πρωτόκολλο εξέτασης στην κνήμη περιλαμβάνει την λήψη στεφανιαίου τοπογράμματος στο επίπεδο της ποδοκνημικής αρθρώσεως και στην συνέχεια τομή αναφοράς παράλληλα με την αρθρική επιφάνεια της κνήμης. Στην συνέχεια λαμβάνονται εγκάρσιες τομές πάχους 2,5 mm στο 4% του συνολικού μήκους της κνήμης για την μελέτη του σπογγώδους οστού, στο 14% και στο 38% του συνολικού μήκους της κνήμης για την μελέτη του φλοιώδους οστού. Τέλος, λαμβάνεται τομή στο 66% του συνολικού μήκους της κνήμης για την μελέτη της αναλογίας μυϊκής επιφάνειας και επιφάνειας του οστού^[145].

Ένα σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει κατά την αξιολόγηση του σπογγώδους οστού στα παιδιά είναι η ακριβής επιλογή της θέσης μέτρησης. Όπως ειπώθηκε ανωτέρω, η παραδοσιακή θέση εκτίμησης-μέτρησης του σπογγώδους οστού είναι το 4% του μήκους του αντιβραχίου, ωστόσο στον περιφερικό σκελετό των παιδιών, η συγκεκριμένη θέση μπορεί να γεινιάζει ή ακόμα και να υπερτίθεται της ασβεστοποιημένης ζώνης της αυξητικής πλάκας με αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση της σπογγώδους BMD και της παραγωγής ψευδώς υψηλών τιμών^[155]. Από την άλλη οι τιμές της οστικής πυκνότητας του σπογγώδους οστού μειώνονται δραματικά σε εγγύς θέσεις της αυξητικής πλάκας. Επίσης με την αύξηση του παιδιατρικού σκελετού, η μετακίνηση περιφερικά της αυξητικής πλάκας αποτελεί επιπλέον τροχοπέδη στην διαχρονική παρακολούθηση των τιμών των μετρήσεων του σπογγώδους

οστού. Αρκετοί είναι οι ερευνητές που υποστηρίζουν ότι η μέτρηση του σπογγώδους οστού θα πρέπει να γίνεται σε μία συγκεκριμένη και σταθερή απόσταση από την αυξητική πλάκα ώστε να αποφευχθούν τα σφάλματα των μετρήσεων που οφείλονται στη μετακίνηση της αυξητικής πλάκας κατά την ανάπτυξη. Τέλος, διάφορες μελέτες λαμβάνουν χώρα αυτή τη στιγμή ώστε να βρεθεί η ακριβέστερη μέθοδος μέτρησης του σπογγώδους οστού στους παιδιατρικούς πληθυσμούς^[20].

3-5-3 Νέες εξελίξεις για την λειτουργική μονάδα οστού-μυός (με τη μέθοδο του pQCT)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το μοντέλο του μηχανοστάτη αναδεικνύει την προσαρμογή των οστών στις φορτίσεις που δέχονται από τους διάφορους μύες δημιουργώντας κατά αυτό τον τρόπο μία λειτουργική μονάδα οστού-μυός η οποία συσχετίζει με άμεσο τρόπο την οστική αντοχή και την μυϊκή ισχύ. Το παραπάνω μοντέλο δύναται να αναγνωρίσει οστικές αλλοιώσεις στις οποίες η οστική αντοχή είναι ανεπαρκής για το μυϊκό μέγεθος και οστικές διαταραχές κατά τις οποίες τόσο η οστική αντοχή όσο και η μυϊκή ισχύς κρίνονται ασθενείς^[156].

Από τις πρώτες μελέτες που έγιναν σε παιδιατρικό πληθυσμό ήταν αυτή του Wetzsteon και συν.^[157] όπου έγινε προσπάθεια αξιολόγησης της οστικής αντοχής σε έναν αριθμό 63 παιδιών, ηλικίας 9 έως 12 ετών, ευρωπαϊκής, αφρικανικής και ισπανόφωνης καταγωγής. Παρατηρήθηκε ότι τα παιδιά ευρωπαϊκής καταγωγής παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη οστική αντοχή (με βάση του δείκτες polar strain strength index και bone strength index), σε σύγκριση με τα παιδιά αφρικανικής και ισπανόφωνης καταγωγής προσαρμοσμένα για την ηλικία, το φύλο, το μήκος του άκρου και το μυϊκό εμβαδόν. Η χαμηλή τιμή της vBMD και της επιφάνειας του φλοιώδους οστού συνέβαλαν επίσης στη χαμηλή οστική αντοχή των παιδιών της καυκάσιας φυλής. Θεωρώντας ότι η μυϊκή επιφάνεια αποτελεί αντιπροσωπευτικό δείκτη του μυϊκού φορτίου, τα παιδιά της καυκάσιας φυλής παρουσιάζουν μικρότερη «μηχανοευαισθησία» στο μυϊκό φορτίο συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες παιδιών. Βέβαια, ένας σημαντικός περιορισμός της παραπάνω ανάλυσης

ήταν η αδυναμία της να αξιολογήσει τις πιθανές διαφορές των τιμών που θα παρουσιάζονταν κατά τη διάρκεια της εφηβείας. Μία επακόλουθη μελέτη από την Leonard και συν.^[158] παρουσίασε τον ανεξάρτητο ρόλο του φύλου, της καταγωγής και της περιόδου της εφηβείας σε ένα κατά πολύ μεγαλύτερο εύρος ηλικιών (από 5 έως 35 έτη) σε αριθμό 665 υγιών ατόμων. Έγινε μέτρηση στην περιοχή της κνήμης της BMC και της vBMD, της περιοστικής και ενδοοστικής περιμέτρου καθώς και του μυϊκού εμβαδού σε υποκείμενα προσαρμοσμένα για το μήκος της κνήμης, τη χρονολογία γέννησης, το φύλο, την καταγωγή και το στάδιο ωριμότητας κατά Tanner. Βρέθηκε ότι τα αφρικανικής καταγωγής άτομα παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές στις μετρήσεις του φλοιώδους οστού στα στάδια 1 έως 4 κατά Tanner, ενώ στο στάδιο 5 κατά Tanner δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι τα θηλυκού φύλου υποκείμενα παρουσίασαν χαμηλότερη τιμή της φλοιώδους BMC καθώς και της περιοστικής περιμέτρου, σε σχέση με τα αρσενικά υποκείμενα σε όλα τα στάδια ωριμότητας κατά Tanner.

3-5-4 Υψηλής ευκρίνειας περιφερική ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (hr-pQCT)

Η hr-pQCT είναι μία πρόσφατη πολυτομικού-υψηλής ευκρίνειας μονάδα η οποία δύναται να αναδείξει τις διάφορες αλλαγές που συμβαίνουν στην μικροαρχιτεκτονική του οστού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Χαρακτηρίζεται από τον μικρό χρόνο της εξέτασης (περίπου 3 min) και τη μικρή δόση ακτινοβολίας (λιγότερη από 3 μSv)^[159]. Σε σύγκριση με την pQCT γίνεται επιπλέον αξιολόγηση της δομής των υλικών, πιο συγκεκριμένα αξιολογείται το πάχος του φλοιού, το πάχος και ο αριθμός των οστεοδοκίδων, η εγκάρσια επιφάνεια διατομής, η ροπή αδράνειας, ο κλασματικός όγκος και γίνεται καλύτερη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της εκάστοτε φαρμακευτικής αγωγής. Το πρωτόκολλο εξέτασης στο άπω τμήμα της κερκίδας/ωλένης περιλαμβάνει εγκάρσιες τομές στο 4% έως 10%, καθώς και τομή στη διάφυση του οστού στο 15% έως 65%, έχει το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης περιοχής όγκου ενδιαφέροντος (VOI), της καλύτερης ακρίβειας

στον επανέλεγχο και τη δυνατότητα επιλογής μικρού πάχους τομής^[160]. Στον Πίνακα 3-4 παρουσιάζονται διάφορες τεχνικές απεικόνισης των οστών και αξιολόγησης της οστικής αντοχής, με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα αυτών. Η πρώτη μελέτη παιδιατρικού πληθυσμού με hr-pQCT αφορούσε 127 άτομα ηλικίας από 6 έως 21 ετών^[161]. Τα υποκείμενα χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες ανάλογα με την οστική τους ηλικία και οι τομές εξέτασης ξεκίνησαν σε απόσταση 1 mm από το όριο της επιφυσιακής αυξητικής πλάκας. Το αποτέλεσμα ανέδειξε μεγαλύτερες τιμές οστικής πυκνότητας σπογγώδους οστού στα αγόρια που βρίσκονται στην ομάδα αυξημένης οστικής ηλικίας, χωρίς ωστόσο να συμβαίνει το ίδιο και με τις ομάδες των κοριτσιών. Η οστική πυκνότητα του φλοιώδους οστού και στα δύο φύλα δεν παρουσίασε διαφορές στις τιμές της μεταξύ των προεφηβικών ομάδων, ωστόσο παρουσιάστηκαν συγκριτικά αυξημένες τιμές στις εφηβικές ομάδες και των δύο φύλων. Σε μεταγενέστερη μελέτη ο Wang και συν. παρουσίασαν ανάλογα συμπεράσματα σε μετρήσεις παιδιατρικού πληθυσμού, που έγιναν σε θέσεις που αφορούσαν το 4% της κερκίδας και το 7% της κνήμης^[162].

	DXA	QCT	pQCT	HR-pQCT
Availability	Widely available, dedicated to bone densitometry	Widely available in hospitals, not dedicated to bone densitometry	Not widely available, mostly research dedicated	Available at only a few research centers
Cost of scans	Low	Moderate	Research only	Research only
Radiation exposure ^a	Low	Moderate	Low	Low
Speed	Fast	Fast	Moderately fast	Fast
Ability to measure trabecular density	No	Yes	Yes	Yes
Ability to measure cortical density	Only at cortical sites such as forearm	Yes	Yes	Yes
Ability to measure bone geometry	Only with hip structural analysis	Yes	Yes	Yes
Ability to measure microstructure	No	No	No	Yes

Πίνακας 3-4: Σύγκριση τεχνικών αξιολόγησης της οστικής αντοχής, με τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς αυτών (τροποποιημένο από Zemel, (2011)^[163]

3-5-5 Σύγκριση hr-pQCT και βιοψίας λαγόνιας ακρολοφίας

Για πολλές δεκαετίες η βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας αποτέλεσε την “gold-standard” τεχνική για την ιστομορφολογική ανάδειξη της μικροαρχιτεκτονικής του οστού. Η εξέλιξη της hr-pQCT έδωσε νέες διαστάσεις στη διερεύνηση του οστού, καθώς ως μία μη επεμβατική μέθοδος συγκρινόμενη με τις οστικές βιοψίες, έχει το μείζον πλεονέκτημα της περιοχικής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια του χρόνου. Ωστόσο, η μέθοδος της hr-pQCT μπορεί να μετρήσει μόνο τις ιδιότητες του επιμεταλλωμένου οστού, χωρίς να μπορεί να διακρίνει τα χαρακτηριστικά του οστεοειδούς και των οστικών κυττάρων. Συμπεράσματα σχετικά με ελαττωματική επιμετάλλωση του οστού (γενικευμένη ή μη), όπως στην περίπτωση της οστεομαλακίας ή σε δευτερογενείς αιτίες οστεοπόρωσης συμπεριλαμβανομένων και των κακοηθειών του μυελού των οστών, δεν μπορούν να βγουν χωρίς την επεμβατική δειγματοληψία. Συνεπώς οι ενδείξεις της βιοψίας παραμένουν αμετάβλητες για συγκεκριμένες καταστάσεις όπου η απεικόνιση δεν είναι επαρκής. Ο Cohen και συν. συνέκριναν τη βιοψία της λαγόνιας ακρολοφίας με τη μέτρηση της κερκίδας, με τη μέθοδο hr-pQCT και παρατήρησαν μία μέτρια συσχέτιση στις μετρήσεις των δύο μεθόδων^[164]. Ωστόσο, καμία από τις δύο τεχνικές δεν είναι σε θέση να μας δώσει άμεσες πληροφορίες για την οστική ποιότητα του κεντρικού σκελετού.

3-6 Η μέθοδος του μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

3-6-1 Βασικές αρχές

Ο μαγνητικός συντονισμός (MRI) δεν παρέχει άμεσες πληροφορίες για την πυκνότητα του οστού, αλλά έχει τη δυνατότητα της ανάδειξης του σπογγώδους οστού και των οστεοδοκίδων, εκμεταλλευόμενος ως υπόστρωμα εικόνας το υψηλό σήμα του μυελού των οστών. Έτσι, οι κυριότερες εφαρμογές της MRI στην αξιολόγηση της οστικής αντοχής στηρίζονται στις μεταβολές του σήματος του μυελού των οστών και στη μελέτη της αρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού. Τη δεκαετία του 1990, μελέτες με την MRI ανέδειξαν

μεταβολές στη σύσταση των οστών, ανάλογες με την ηλικία των εξεταζομένων. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε γραμμική συσχέτιση αύξησης του λίπους του μυελού των οστών και της ηλικίας, με απλές τεχνικές χορήγησης παραμαγνητικής ουσίας και ιδιαίτερα με την ανάπτυξη της μεθόδου της φασματοσκοπείας (MR spectroscopy). Η τεχνική ανάπτυξης της φασματοσκοπείας ποσοτικοποιεί ενδοοστικά νερό και λίπος (υδατοδιαλυτά και μη στοιχεία), παρέχοντας πληροφορίες για τα επίπεδα του οστικού μεταβολισμού, με μη επεμβατικό τρόπο^[165, 166]. Επιδημιολογικές μελέτες με τη χρήση MRI με τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας ανέδειξαν συσχέτιση της μειωμένης διάχυσης (perfusion) του μυελού των οστών με μειωμένη οστική πυκνότητα^[167]. Ενώ η διάχυση στον μυελό των οστών μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, η περιεκτικότητά του σε λίπος αυξάνεται. Περιεκτικότητα λίπους άνω του 45% σχετίζεται με οστό μειωμένης οστικής αντοχής (όζοι Schmorl, καθίζηση επιφυσιακών πλακών, συμπιεστικά κατάγματα)^[165].

3-6-2 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί της MRI

Όλα τα παραπάνω ευρήματα βρίσκουν εφαρμογή στη διάκριση των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων και στη διαφορική τους διάγνωση από τα σπονδυλικά κατάγματα κακοήθους αιτιολογίας, διαφορική διάγνωση η οποία είναι πολύ σημαντική για τη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς. Επίσης σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι η δυνατότητα απεικόνισης πολλαπλών ανατομικών επιπέδων χωρίς να πρέπει να επανατοποθετηθεί ο ασθενής. Όπως με την νQCT έτσι και με την MRI γίνεται διάκριση του σπογγώδους από το φλοιώδες οστό και παρέχονται παράμετροι οστικής μορφομετρίας από τις οποίες δύναται να αξιολογηθεί η οστική αντοχή. Τέλος, η μέθοδος της MRI δεν κάνει χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας, ενώ η συγκεκριμένη τεχνική δύναται να χρησιμοποιηθεί τόσο στον αξονικό όσο και στον περιφερικό σκελετό^[168, 169, 170]. Υπάρχουν όμως και αρκετοί περιορισμοί, οι οποίοι αποτελούν τροχοπέδη στην κλινική χρήση της μεθόδου περιορίζοντάς την μόνο σε ερευνητικά πρωτόκολλα. Ο θόρυβος κατά τη διάρκεια της εξέτασης, ο χρόνος αυτής (20-30 min), η οριζόντια θέση του εξεταζόμενου και το κλειστό του χώρου κάνουν την τεχνική μη ανεκτή τόσο

από τα παιδιά όσο και από αρκετούς ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, όπως ήδη αναφέρθηκε, η χρήση της MRI για την αξιολόγηση της οστικής αντοχής των παιδιών αποτελεί σήμερα μία πρόκληση και μία αρκετά πρόσφατη μελέτη από τον Modlesky και συν. (2014) προσπάθησε τόσο να καθορίσει το πρότυπο κατανομής των οστικών δοκίδων και την μικροαρχιτεκτονική του άπω τμήματος του μηριαίου οστού σε φυσιολογικά αναπτυσσόμενα παιδιά, όσο και να προσδιορίσει ένα πρωτόκολλο εξέτασης για την εκτίμηση της μικροαρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού στον παιδιατρικό πληθυσμό. Στη συγκεκριμένη μελέτη έλαβαν μέρος 40 υγιή παιδιά και μετά τη λήψη 26 υψηλής ευκρίνειας εικόνων μαγνητικού συντονισμού, αμέσως πάνω από το ύψος της αυξητικής πλάκας, μετρήθηκαν παράμετροι σχετικοί με την μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού. Αυτοί οι παράμετροι αφορούσαν το λόγο του φαινομενικού όγκου του σπογγώδους οστού προς τον ολικό όγκο του οστού (appBV/TV), την ποσότητα του σπογγώδους οστού (appTb.N), το πάχος του σπογγώδους οστού (appTb.Th) και τον «διαχωρισμό» του σπογγώδους οστού (appTb.Sp). Τα ευρήματα της παραπάνω μελέτης κρίθηκαν αρκετά ενθαρρυντικά επιβεβαιώνοντας τις προσδοκίες των ερευνητών για την μελλοντική χρήση της MRI στην αξιολόγηση της υγείας του παιδικού σκελετού^[171].

Συμπεράσματα

Η αξιολόγηση της οστικής αντοχής και της οστικής υγείας σε έναν αναπτυσσόμενο σκελετό, όπως αυτός των παιδιών και των εφήβων, αποτελεί ένα πεδίο μελέτης το οποίο συχνά προκαλεί σύγχυση τόσο στους ερευνητές όσο και στους κλινικούς ιατρούς. Η οστική αντοχή αποτελεί ένα δυναμικά μεταβαλλόμενο μέγεθος κατά την αύξηση του σκελετού, καθώς τα οστά αυξάνουν με έναν μη γραμμικό τρόπο κατά τις τρεις τους διαστάσεις. Οι ραγδαίες αλλαγές που συμβαίνουν στις διαστάσεις των οστών κατά την περίοδο της ανάπτυξης, μεταβάλλουν την γεωμετρία αυτού και τον τρόπο που ανταποκρίνεται στα φορτία που δέχεται από τους μύες.

Οι διαθέσιμες τεχνολογίες για την εκτίμηση της οστικής αντοχής, κατά βάση στοχεύουν στην αξιολόγηση του ενήλικου σκελετού και την εκτίμηση της οστεοπόρωσης. Ωστόσο, η ανάπτυξη ιδιαίτερων παιδιατρικών λογισμικών και η δημιουργία παιδιατρικών βάσεων δεδομένων αναφοράς μας κάνει αισιόδοξους για την καλύτερη δυνατή εκτίμηση της οστικής υγείας στον αναπτυσσόμενο παιδιατρικό σκελετό. Η DXA αποτελεί στην παρούσα φάση την πιο διαδεδομένη τεχνική εκτίμησης της οστικής αντοχής αλλά παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς που σχετίζονται με τον δισδιάστατο χαρακτήρα των μετρήσεων. Η vQCT και η pQCT παράγουν εικόνες τριών διαστάσεων, επιτρέπουν την εκτίμηση χωριστά τόσο του φλοιώδους όσο και του σπογγώδους οστού αλλά το κόστος της εξέτασης, η έκθεση του ασθενούς σε σχετικά αυξημένη ακτινοβολία και η μικρή παιδιατρική βάση δεδομένων απομακρύνουν τις τεχνικές αυτές από την κλινική πράξη και τις περιορίζουν στον χώρο της έρευνας. Η QUS αποτελεί μία απλή, φτηνή εξέταση που δεν κάνει χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας αλλά η μέτρηση που διενεργείται αφορά μία μόνο ανατομική περιοχή (περιφερικός σκελετός) και οι παιδιατρικές βάσεις δεδομένων φυσιολογικών τιμών αναφοράς χαρακτηρίζονται έως και σήμερα ελλιπείς. Τέλος η μέθοδος της MRI, όσον αφορά την εκτίμηση της οστικής υγείας, βρίσκεται υπό ανάπτυξη και η κλινική της χρήση ειδικά στους παιδιατρικούς πληθυσμούς είναι απολύτως περιορισμένη.

Για όλες τις προαναφερόμενες τεχνικές η αξιολόγηση της οστικής αντοχής στα παιδιά και τους εφήβους παραμένει έως και σήμερα μία ιδιαίτερη πρόκληση. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι στο άμεσο μέλλον, ιδιαίτερη βαρύτητα θα πρέπει να δοθεί στην δημιουργία ασφαλών βάσεων δεδομένων φυσιολογικών τιμών αναφοράς και θα πρέπει να επιτευχθούν περαιτέρω βελτιώσεις στο επίπεδο των λογισμικών και στην τεχνολογία σάρωσης, ώστε οι παραπάνω μέθοδοι να παράγουν ακριβή και αξιόπιστα δεδομένα για τον υπό ανάπτυξη παιδιατρικό σκελετό.

Βιβλιογραφία

1. Martin RB, Burr DB, (1989), Structure, function and adaptation of compact bone. New York, Raven Press 18-56.
2. Currey JD, (1999), The design of mineralized hard tissues for their mechanical functions. *J Exp Biol* 202: 3285-3294.
3. Currey JD, Pitchford JW, Baxter PD, (2011), Variability of the mechanical properties of bone, and its evolutionary consequences. *J Mech Behav Biomed Mater* 4(7): 1021-1032.
4. Λυρίτης Γ.Π., (2013), Μεταβολικά νοσήματα των οστών. *Hylonome: Αθήνα*. p. 61-79.
5. Claes LE, Cunningham JL, (2009), Monitoring the mechanical properties of healing bone. *Clin Orthop* 467(8): 1964-1971.
6. Vanderby R, Provenzano PP, (2003), Collagen in connective tissue: from tendon to bone. *J Biomech* 36(10): 1523-1527.
7. Augat P, Schorlemmer S, (2006), The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. *Age Ageing* 35 Suppl 2: ii27-ii31.
8. Boskey AL, Wright TM, Blank RD, (1999), Collagen and bone strength. *J Bone Miner Res* 14(3): 330-335.
9. Zioupos P, Currey JD, Hamer AJ, (1999), The role of collagen in the declining mechanical properties of aging human cortical bone. *J Biomed Mater Res* 45(2): 108-116.
10. Bianchi ML, (2007), Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 41: 486-495.
11. D'Elia G, Caracchini G, Cavalli L, Innocenti P, (2009), Bone fragility and imaging techniques. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 6(3): 234-246.
12. Martin RB, (1991), Determinants of the mechanical properties of bones. *J Biomech* 24: 79-88.
13. Reilly DT, Burstein AH, (1975), The elastic and ultimate properties of compact bone tissue. *J Biomech* 8: 393-405.
14. Carter DR, Hayes WC, (1976), Bone compressive strength: the influence of density and strain rate. *Science* 194: 1174-1176.
15. Cook RB, Zioupos B, (2009), The fracture toughness of cancellous bone. *J Biomech* 42(13): 2054-2060.
16. Carter DR, Hayes WC, (1977), The compressive behavior of bone as a two phase porous structure. *J Bone Jt Surg* 59A: 954-962.
17. Goldstein SA, (1987), The mechanical properties of trabecular bone: dependence on anatomic location and function. *J Biomech* 20: 1055-1061.
18. An YH, Draughn RA, (1999), Mechanical testing of bone. CRC Press, Boca Raton, FL, USA.

19. Beaupied H, Lespessailles E, Benhamou CL, (2007), Evaluation of macrostructural bone biomechanics. *Joint Bone Spine* 74(3): 233-239.
20. Leonard MB, (2003), Assessment of bone health in children and adolescents with cancer: promises and pitfalls of current techniques. *Med Pediatr Oncol* 41: 198–207.
21. Ural A, Zioupos P, Buchanan D, Vashishth D, (2011), The effect of strain rate on fracture toughness of human cortical bone: a finite element study. *J Biomech* 44(2): 277-284.
22. Langton C, (2010), Bone densitometry for the assessment of osteoporosis. *RAD* 36, 416, 15-16.
23. Petit MA, Beck TJ, Kontulainen SA, (2005), Examining the developing bone: What do we measure and how do we do it? *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 5(3): 213-224.
24. Currey JD, (2001) Ontogenic changes in compact bone material properties. In: Cowin SC (ed) *Bone Mechanics Handbook*. CRC Press, New York, NY:Chapter 19.
25. Statement, NIH Consensus (2000), Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. 17: 1-36.
26. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM, (2000), More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 15:2011–8.
27. Skaggs DL, Loro ML, Pitukcheewanont P, Tolo V, Gilsanz V, (2001), Increased body weight and decreased radial cross-sectional dimension in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 16:1337–42.
28. Frost HM, (1987), Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. *Anat Rec* 219:1–9.
29. Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, Schmidt H, Hafner R, Schwarz HP, (2005), Musculoskeletal and functional muscle–bone analysis in children with rheumatic disease using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 16:757–63.
30. Schoenau E, (2005), The “functional muscle–bone unit”: a two-step diagnostic algorithm in pediatric bone disease. *Pediatr Nephrol* 20:356–9.
31. Specker BL, Schoenau E, (2005), Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr* 146:726–31.
32. Crabtree NJ, Kibirige MS, Fordham JN, Banks LM, Muntoni F, Chinn D, (2004), The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease. *Bone* 35:965–72.
33. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slossman D, Rizzoli R, (1991), Critical years and stages of puberty for spine and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 555-563.
34. Bailey DA, McKay HA, Minwald RL, Crocker PR, Faulkner RA, (1999), A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone

- mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. *J Bone Miner Res* 14: 1672–1679.
35. Lindsay R, Meunier PJ, (1998), Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 8 Suppl.4: S1-88.
 36. Dent CE, (1973), Problems in metabolic bone disease. Clinical aspects of metabolic bone disease. Amsterdam: *Experta Medica* 1-7.
 37. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazess RB, Offord KP, Melton LJ, (1981), Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* 67:328–35.
 38. Mora S, Goodman WG, Loro ML, Roe TF, Sayre J, Gilsanz V, (1994), Age-related changes in cortical and cancellous vertebral bone density in girls: assessment with quantitative CT. *AJR Am J Roentgenol* 162:405–9.
 39. Gilsanz V, Gibbens DT, Carlson M, Boechat MI, Cann CE, Schulz EE, (1988), Peak trabecular vertebral density: a comparison of adolescent and adult females. *Calcif Tissue Int* 43:260–2.
 40. Trotter M, Hixon BB, (1974), Sequential changes in weight, density, and percentage ash weight of human skeleton from an early fetal period through old age. *Anat Rec* 179:1–18.
 41. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, (2006), Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 367:36–43.
 42. Lehtonen-Veromaa MK, Möttönen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS, (2002), Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr* 76:1446–53.
 43. Landin LA, (1997), Epidemiology of children's fractures. *J Pediatr Orthop B* 6:79–83.
 44. Landin LA, (1983), Fracture patterns in children. Analysis of 8,682 fractures with special reference to incidence etiology and secular changes in a Swedish urban population 1950–1979. *Acta Orthop Scand Suppl* 202: 1–109.
 45. Khosla S, Melton LJ, Dekutoski MB, Achendach SJ, Oberg AL, Riggs BL, (2003), Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. *JAMA* 290:1479–85.
 46. Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nose T, (2000), Increasing incidence of distal radius fractures in Japanese children and adolescents. *J Orthop Sci* 5:356–60.

47. Bengner U, Johnell O, (1985), Increasing incidence of forearm fractures. A comparison of epidemiologic patterns 25 years apart. *Acta Orthop Scand* 56:158–60.
48. Mollenhoff G, Walz M, Muhr G, (1993), Compensation behaviour after fractures of the thoracic and lumbar spine in children and adolescents. *Chirurg* 64:948–52.
49. Clark M, Letts M, (2001), Trauma to the thoracic and lumbar spine in the adolescent. *Can J Surg* 44:337–45.
50. Karlsson MK, Moller A, Hasserijs R, Besjakov J, Karlsson C, Ohlin A, (2003), A modeling capacity of vertebral fractures exists during growth — an up to 47-year follow-up. *Spine* 28:2087–92.
51. Moller A, Hasserijs R, Besjakov J, Ohlin A, Karlsson M, (2006), Vertebral fractures in late adolescence: a 27 to 47-year follow-up. *Eur Spine J* 15: 1247–54.
52. Yeh F-J, Grant AM, Williams SM, Goulding A, (2006), Children who experience their first fracture at a young age have high rates of fracture. *Osteoporos Int* 17:267–72.
53. Goulding A, Grant AM, Williams SM, (2005), Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *J Bone Miner Res* 20:2090–6.
54. Ma D, Jones G, (2004), Soft drink and milk consumption, physical activity, bone mass, and upper limb fractures in children: a population-base case-control study. *Calcif Tissue Int* 75:286–91.
55. Rauch F, Schönau E, (2002), Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child* 86:F82-F85.
56. Wren TA, Gilsanz V, (2006), Assessing bone mass in children and adolescents. *Curr Osteoporos Rep* 4:153–8.
57. Sawyer AJ, Bachrach LK, Fung EB, (2007), Bone densitometry in growing patients. Guidelines for clinical practice. Totowa, NJ: Humana Press.
58. Wren TAL, Liu X, Pitukcheevanont P, Gilsanz V, (2005), Bone acquisition in healthy children and adolescents: comparisons of dual-energy X-ray absorptiometry and computed tomography measures. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1925–8.
59. Binkovitz LA, Henwood MJ, (2007), Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 37:21–31.
60. Guglielmi G, (2007), Bone densitometry-the Essentials (including the new fracture risk WHO criteria). ESSR, Ismir, Turkey.
61. Rauch F, Schönau E, (2001), Changes in bone density during childhood and adolescence: An approach based on bone's biological organization. *J Bone Miner Res* 16:597-604.

62. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R, (1992), New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 7:137–145.
63. Bachrach LK, (2000), Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13:983–988.
64. Kroger H, Kotaniemi A, Kroger L, (1993), Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck—A prospective study of 65 children and adolescents. *J Bone Miner Res* 23:171–182.
65. The Writing Group for the ISCD, (2004), Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. *J Clin Densitom* 7:17–26.
66. National Osteoporosis Society, (2004), A practical guide to bone densitometry in children. Camerton, Bath, UK.
67. Hammami M, Koo WW, Hockman EM, (2004), Technical considerations for fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry body composition measurements in pediatric studies. *J Parenter Enteral Nutr* 28:328–333.
68. Leonard MB, Feldman HI, Zemel BS, (1998), Evaluation of low density spine software for the assessment of bone mineral density in children. *J Bone Miner Res* 13:1687–1690.
69. Cheng S, Nicholson PH, Kroger H, (2005), Differences in estimates of change of bone accrual and body composition in children because of scan mode selection with the prodigy densitometer. *J Clin Densitom* 8:65–73.
70. Simpson DE, Dontu VS, Stephens SE, (2005), Large variations occur in bone density measurements of children when using different software. *Nucl Med Commun* 26:483–487.
71. Lentle BC, (2003), Osteoporosis: what a clinician expects to learn from a patient's bone density examination. *Radiology* 228:620-628.
72. Gordon CM, (2008), Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: The 2007 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom* 11(1):43-58.
73. Divasta A, (2014), Vertebral fracture assessment in adolescents and young women with anorexia nervosa: a case series. *J Clin Densitom* 17(1)207-11.
74. Wahner HW, Fogelman I, (1994), The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice. Martin Dunitz, Cambridge.
75. Ho CP, Kim RW, Schaffler MB, (1990), Accuracy of dual energy radiographic absorptiometry of the lumbar spine: cadaver study. *Radiology* 176:171–173.

76. Margulies L, (2005), Reproducibility of pediatric whole body bone and body composition measures by dual energy X-ray absorptiometry using the GE lunar prodigy. *J Clin Densitom* 8:298-304.
77. Hogler W, (2003), Importance of lean mass in the interpretation of total body densitometry in children and adolescents. *The Journal of Pediatrics* 143(1):81-8.
78. Glastre C, Braillon P, David L, (1990), Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 70:1330–1333.
79. McCormick DP, Ponder SW, Fawcett HD, (1991), Spinal bone mineral density in 335 normal and obese children and adolescents: evidence for ethnic and sex differences. *J Bone Miner Res* 6:507–513.
80. Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Benmalek A, (1999), Evolution of lumbar bone mineral content during adolescence and adulthood: a longitudinal study in 395 healthy females 10–24 years of age and 206 premenopausal women. *Osteoporos Int* 9:476–482.
81. Baim S, (2008), Official positions of the ISCD and executive summary of the 2007 ISCD pediatric position development conference. *J Clin Densitom* 11(1):6-21.
82. Barden HS, Mazess RB, (1988), Bone densitometry in infants. *J Pediatr* 113:172–177.
83. Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, (1992), Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr* 81:953–958.
84. Braillon PM, Salle BL, Brunet J, (1992), Dual energy X-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: validation of the technique. *Pediatr Res* 32:77–80.
85. Brunton JA, Bayley HS, Atkinson SA, (1993), Validation and application of dual-energy X-ray absorptiometry to measure bone mass and body composition in small infants. *Am J Clin Nutr* 58:839–845.
86. Koo WWK, Massom LR, Walters J, (1995), Validation of accuracy and precision of dual energy X-ray absorptiometry for infants. *J Bone Miner Res* 10:1111–1115.
87. Molgaard C, (1997), *Archives of disease in childhood*. 76:9-1.
88. Kalkwarf HJ, (2007), The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex and race. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2087-99.
89. Van der Sluis IM, (2002), Reference data for bone density and body composition measured with DXA in white children and young adults. *Arch Dis Child* 87:341-347.

90. Crabtree NJ, (2005), UK pediatric DXA reference data (GE Lunar Prodigy): Effects of ethnicity, gender and pubertal status. *Bone* 36:S42.
91. Zanchetta JR, (1995), Bone mass in children: Normative values for the 2-20 year old population. *Bone* 16:393S-399S.
92. Ellis KJ, (2001), Z-score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *J Bone Miner Res* 16:1658-1664.
93. Gafni RI, (2004), Over diagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dual energy X ray absorptiometry (DXA). *J Pediatr* 144:253-257.
94. Borges JLC, Brandão CMA, (2006), Low bone mass in children and adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50:145-159.
95. Bonnicksen SL, Johnston CC Jr, Kleerekoper M, (2001), Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 4:105–110.
96. Μπαλτάς Χ, (2006), Η αξία της ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας (QUS) στην πρόβλεψη των οστεοπορωτικών καταγμάτων. *Ελληνική Ακτινολογία* 37(1):68-76.
97. Langton CM, (1984), The measurements of broadband ultrasonic attenuation on cancellous bone. *Eng Med* 13(2):89-91.
98. Gonnelli S, (2002), Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four year longitudinal study. *Osteoporos Int* 13(5):415-21.
99. Frost ML, (2001), Changes in QUS and BMD measurements with antiresorptive therapy: a two-year longitudinal study. *Calf Tissue Int* 69(3):138-146.
100. Knapp KM, (2009), Quantitative ultrasound and bone health. *Salud Publica Mex* 51 suppl 1:S18-S24.
101. Rubinacci A, Moro GE, Noehm G, Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R, (2003), Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol* 149:307–315.
102. McDevitt H, Ahmed SF, (2007), Quantitative Ultrasound Assessment of Bone Health in the Neonate. *Neonatology* 91:2–11.
103. Njeh CF, Richards A, Boivin CM, (1999), Factors influencing the speed of sound through the proximal phalanges. *J Clin Densitom* 2:241–249.
104. Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, (2001), Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanxes of the hand in healthy subjects aged 3–21 years. *Pediatr Res* 49:713–718.
105. Vignolo M, Brignone A, Mascagni A, (2003), Influence of age, sex, and growth variables on phalangeal quantitative ultrasound measures: a study in healthy children and adolescents. *Calcif Tissue Int* 72:681–688.
106. Dib L, Arabi A, Maalouf J, (2005), Impact of anthropometric, lifestyle, and body composition variables on ultrasound measurements in school children. *Bone* 36:736–742.

107. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, (1996), Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 11:707–730.
108. Fogelman I, Blake GM, (2000), Different approaches to bone densitometry. *J Nucl Med* 41:2015–2025.
109. Fricke O, Tutlewski B, Schwahn B, Schoenau E, (2005), Speed of sound: relation to geometric characteristics of bone in children, adolescents, and adults. *J Pediatr* 146:764–768.
110. Tuzun S, Karacan I, Akarirmak U, (2003), Evaluation of bone with quantitative ultrasound in healthy Turkish children. *Turk J Pediatr* 45:240–244.
111. Baroncelli GI, Federico G, Vignolo M, (2006), Cross-sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young-adulthood according to gender, age, skeletal growth, and pubertal development. *Bone* 39:159–173.
112. Jaworski M, Lebedowski M, Lorenc RS, Trempe J, (1995), Ultrasound bone measurement in pediatric subjects. *Calcif Tissue Int* 56:368–371.
113. Mughal MZ, Langton CM, Utretch G, (1996), Comparison between broad-band ultrasound attenuation of the calcaneum and total body bone mineral density in children. *Acta Paediatr* 85:663–665.
114. Halaba ZP, Konstantynowicz J, Pluskiewicz W, (2005), Comparison of phalangeal ultrasound and dual energy xray absorptiometry in healthy male and female adolescents *Ultrasound Med Biol* 31:1617–1622.
115. Lappe JM, Recker RR, Malleck MK, (1995), Patellar ultrasound transmission velocity in healthy children and adolescents. *Bone* 16(4 suppl):251S–256S.
116. Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, (1998), Comparison of quantitative ultrasound measurements in calcaneus with DXA and SXA at other skeletal sites: a population-based study on 280 children aged 11–16 years. *Osteoporos Int* 8:410–417.
117. Fielding KT, Nix DA, Bachrach LK, (2003), Comparison of calcaneus ultrasound and dual x-ray absorptiometry in children at risk of osteopenia. *J Clin Densitom* 6:7–15.
118. Aceto G, D'Addato O, Messina G, Carbone V, Cavallo L, Brunetti G, Faienza MF, (2014), Bone health in children and adolescents with steroid-sensitive nephrotic syndrome assessed by DXA and QUS. *Pediatr Nephro* 5:22-29.
119. Isherwood I, Rutherford R, Pullan B, Adams P, (1976), Bone mineral estimation by computed assisted transverse axial tomography. *Lancet* 2:712-715.
120. Guglielmi G, Lang TF, Cammisa M, (1998), Quantitative computed tomography at the axial skeleton. *Springer* 8:335-343.

121. Engelke K, (2008), Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults. *J Clin Densitom* 11(1):123-62.
122. Μπαλτάς Χ, (2005), Εκτίμηση της οστεοπόρωσης με τη μέθοδο της ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας. *Ελληνική ακτινολογία* 36(2):185-193.
123. Genant HK, (2008), Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Reumatology* 47 Suppl 4:iv9-16.
124. Genant HK, (2008), QCT of the forearm using clinical CT scanners. 18th International Bone Densitometry workshop, Pugnochiuso, Italy.
125. D'Elia G, Caracchinim G, Cavalli L, Innocenti P, (2009), Bone fragility and imaging techniques. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 6(3): 234-246.
126. Kalender WA, (1989), Reference values for trabecular and cortical vertebral bone density in single and dual energy quantitative computed tomography. *Eur J Radiol* 9(2):75-80.
127. Lang TF, (2002), Assessment of vertebral bone mineral density using volumetric quantitative CT. *J of Comput Assist Tomogr* 23(1):130-137.
128. Link TM, (2000), Cross-sectional area of lumbar vertebrae in peri- and postmenopausal patient with and without osteoporosis. *Osteoporos Int* 11(4):304-309.
129. Engelke K, (2009), Reanalysis precision of 3D quantitative computed tomography (QCT) of the spine. *Bone* 44(4):566-572.
130. Crawford RP, (2003), Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography. *Bone* 33(4):744-750.
131. Lang TF, (2002), Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone* 30(1):247-250.
132. Pitto RP, (2007), Quantitative computed-assisted osteodensitometry in total hip arthroplasty. *Int Orthop* 31(4):431-438.
133. Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF, (1988), Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology* 166:847-850.
134. Keyak JH, (1998), Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech* 31(2):125-133.
135. Skaggs DL, Loro ML, Pitukcheewanont P, (2001), Increased body weight and decreased radial cross-sectional dimensions in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 16:1337-42.
136. Gilsanz V, (1998), Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *Eur J Radiol* 26:177-182.

137. Genant H, Cann C, Ettinger B, Gordan G, (1982), Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Int Med* 97:699-705.
138. Hangartner TN, Gilsanz V, (1996), Evaluation of cortical bone by computed tomography. *J Bone Miner Res* 11:1518–1525.
139. Ruegsegger P, Durand E, Dambacher MA, (1991), localization of regional forearm bone loss from high resolution computed tomographic images. *Osteoporos Int* 1:76-80.
140. Ruegsegger P, (1976), Quantification of bone mineral mineralization using computed tomography. *Radiology* 121(1):93-97.
141. Schneider P, Borner W, (1991), peripheral quantitative computed tomography for bone mineral measurement using a new special QCT-scanner. Methodology, normal values, comparison with manifest osteoporosis. *Rofo* 154(3):292-299.
142. Augat P, (1998), Quantitative bone mineral assessment of the forearm: a review. *Osteoporos Int* 8(4):299-310.
143. Russo CR, (2003), Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int* 14(7):531-538.
144. Ruff CB, Hayes WB, (1982), Subperiosteal expansion and cortical remodeling of the human femur and tibia with aging. *Science* 217(4563):945-948.
145. Rittweger J, (2000), Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 27(3):319-326.
146. Cheng S, (1995), Estimation of structural and geometrical properties of cortical bone by computerized tomography in 78-year-old women. *J Bone res* 10(1):139-148.
147. Bouxsein ML, (1994), Age-related differences in cross sectional geometry of the forearm bones in healthy women. *Calcif Tissue Int* 54(2):113-118.
148. Butz S, (1994), Forearms BMD as measured by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in German reference population. *Osteoporos Int* 4(4):179-184.
149. Grampp S, (1995), Assessment of the skeletal status by peripheral quantitative computed tomography of the forearm: short-term precision in vivo and comparison to dual X-ray absorptiometry. *J Bone Mineral Res* 10(10):1566-1576.
150. Takada M, (1996), Accuracy and precision study in vitro for peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 6(3):207-212.
151. Schneider P, (1995), Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computed tomography. *Technol Health Care* 3(2):69-73.

152. Grampp S, (1996), Quantitative CT assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis. *AJR AM Roentgenol* 167(1):133-140.
153. Gorai L, (2001), Cut-off values for vertebral fracture by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women. *Osteoporos Int* 12(9):741-748.
154. Schneider PF, (1999), Alendronate increase bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 14(8):1387-1393.
155. Neu CM, Manz F, Rauch F, (2001), Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: A study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 28:227–232.
156. Schoenau E, (2005), From mechanostat theory to development of the “Functional Muscle-Bone-Unit”. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 5:232–238.
157. Wetzsteon RJ, Hughes JM, Kaufman BC, (2009), Ethnic differences in bone geometry and strength are apparent in childhood. *Bone* 44:970–5.
158. Leonard MB, Elmi A, Mostoufi-Moab S, (2010), Effects of sex, race, and puberty on cortical bone and the functional muscle bone unit in children, adolescents, and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1681–1689.
159. Burrows M, Liu D, Perdios A, (2010), Assessing bone microstructure at the distal radius in children and adolescents using HRpQCT: a methodological pilot study. *J Clin Densitom* 13:451–5.
160. Tsurusaki K, (2000), Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessment by peripheral quantitative computed tomography. *Br J Radiol* 73(865):14-22.
161. Kirmani S, Christen D, van Lenthe GH, (2009), Bone structure at the distal radius during adolescent growth. *J Bone Miner Res* 24:1033–42.
162. Wang Q, Wang XF, Iuliano-Burns S, (2010), Rapid growth produces transient cortical weakness: a risk factor for metaphyseal fractures during puberty. *J Bone Miner Res* 25:1521–6.
163. Zemel S, (2011), Quantitative Computed Tomography and Computed Tomography in Children. *Curr Osteoporos Rep* 9:284–290.
164. Cohen, A., D.W. Dempster, R. Muller, (2010), Assessment of trabecular and cortical architecture and mechanical competence of bone by high-resolution peripheral computed tomography: comparison with transiliac bone biopsy. *Osteoporos Int* 21:263–273.
165. Schellinger D, (2001), Potential value of vertebral proton MR spectroscopy in determining bone weakness. *AM J Neuroradiol* 22:1620-1627.

166. Kugel H, (2001), Age-and sex-specific differences in the ¹H-spectrum of vertebral bone marrow. *J Magn Reson Imaging* 13:263-268.
167. Griffith J, (2005), Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 236:945-951.
168. Kroger H, Vainio P, Nieminen J, Kotaniemi A, (1995), Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone* 17:157-159.
169. Hogler W, Blimkie CJ, Cowell CT, (2003), A comparison of bone geometry and cortical density at the mid-femur between prepuberty and young adulthood using MRI. *Bone* 33:771-778.
170. Daly RM, Saxon L, Turner CH, Robling AG, Bass SL, (2004), The relationship between muscle size and bone geometry during growth and in response to exercise. *Bone* 34:281-287.
171. Modlesky CM, Whitney DG, Carter PT, Allerton BM, Kirby JT, Miller F, (2014), The pattern of trabecular bone microarchitecture in the distal femur of typically developing children and its effect on processing of magnetic resonance images. *Bone* 60:1-7.