



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αγγελική Ι. Γερογιάννη

Χειρουργός Οδοντίατρος

ΠΕΔΙΑ ΣΧΕΣΕΩΝ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ
ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Γεώργιος Λυρίτης, Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Αθηνών ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

«Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αγγελική Ι. Γερογιάννη

Χειρουργός Οδοντίατρος

ΠΕΔΙΑ ΣΧΕΣΕΩΝ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ
ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Γεώργιος Λυρίτης, Ομότιμος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Αθηνών ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020



NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL

POST-GRADUATE PROGRAM

«METABOLIC BONE DISEASES»

LABORATORY FOR THE RESEARCH OF MUSCULOSKELETAL DISEASES «TH.
GAROFALIDES»

DIRECTOR: PROFESSOR ISMINI DONTA

MASTER THESIS

Angeliki I. Gerogianni, DDS

Dental Surgeon

CRANIOFACIAL CONNECTIONS OF ORTHOPAEDICS AND METABOLIC
BONE DISEASES

SUPERVISOR

George Lyritis, Emeritus Professor of Orthopaedics, National and Kapodistrian University
of Athens, Medical School

ATHENS 2020

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η χαρά του να έχω την καλή τύχη να συναντώ εξαιρετικούς Δασκάλους σε κάθε μου εκπαιδευτικό βήμα, συνεχίστηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών» και θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου προς εκείνους που, συμβάλλοντας στην υλοποίησή του, διεύρυναν τους επιστημονικούς μου ορίζοντες.

Κατ' αρχάς τον καθηγητή Γ. Π. Λυρίτη για την εμπιστοσύνη του στην ανάθεση του θέματος επιλογής μου, όντας εξ αρχής, σαφής η δυσκολία της δυνατότητας για επαρκή κάλυψή του, στα πλαίσια μιας Διπλωματικής Εργασίας. Ο καθηγητής Λυρίτης αποτελεί υπόδειγμα ακαδημαϊκής προσωπικότητας που με επιμονή, μεθοδικότητα και με την επιλογή άξιων συνεργατών, υλοποιεί τα οράματά του, καθιστάμενος πρωτοπόρος σε διεθνές επίπεδο. Τον εμπνευστή του προγράμματος, καθηγητή Γεώργιο Χαρτοφυλακίδη, που με την πορεία των 80 ετών και την αστείρευτη δύναμη και αγάπη του για την Ιατρική και τον άνθρωπο, αποτελεί φωτεινό παράδειγμα για όλες τις γενιές των επιστημόνων που βρέθηκαν στον δρόμο του.

Την καθηγήτρια Ισμήνη Δοντά, Διευθύντρια του Εργαστηρίου Έρευνας παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος, λαμπρή απόδειξη του πόσο αποτελεσματικά, η ηπιότητα και το ισχυρό ακαδημαϊκό υπόβαθρο μπορούν να συμβάλουν στην ενορχήστρωση ενός συνόλου που αποτελεί πεδίο αναφοράς ως προς όλους τους ερευνητικούς, διδακτικούς, ιατρικούς αλλά και κοινωνικούς ρόλους που επιτελεί.

Τον Δρ. Γεώργιο Ι. Λάμπρου, Μέλος Ε.Δ.Ι.Π. της Ιατρικής Σχολής τόσο για την έμπνευση που αποτέλεσε στην πορεία μου, με την προσήλωση στην Επιστήμη και την Έρευνα που τον διακρίνουν όσο και για την εμπιστοσύνη του προς το πρόσωπό μου, την υπομονή του καθώς και την στιβαρή του επιστημονική καθοδήγηση και υποστήριξη.

Όλους τους διδάσκοντες και τα μέλη των γραμματειακών υποστηρίξεων του Μ.Π.Σ. και του ΕΛ.Ι.ΟΣ., κυρίες Ε. Φελούκα, Σ. Ψυχογιού και Σ. Ρίζου.

Τους ασθενείς μου, η εμπιστοσύνη και το χαμόγελο των οποίων με συνοδεύουν στην υπεύθυνη συνεχή αναζήτηση νέων οριζόντων γνώσης.

Την οικογένειά μου για την αγάπη και τον σεβασμό, με τα οποία περιβάλλουν κάθε μου απόφαση.

Σας ευχαριστώ πολύ!

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ Ι. ΓΕΡΟΓΙΑΝΝΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ, DDS

ΕΘΝΙΚΟΥ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Διεύθυνση κατοικίας: Γερανιών & Τουλίπας, 34133 Χαλκίδα

Διεύθυνση Ιατρείου: Λυκόφρωνος 2 & Φαρμακίδου, 34132 Χαλκίδα

Τηλ. επικοινωνίας: 22210 20166, 6984257102

Fax: 22210 60687

e-mail: angelg@otenet.gr

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

**MSc in Implantology (Master in Science)*

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών στην Ιατρική Στόματος και Εμφυτευματολογία, International Medical College, Πανεπιστήμιο του MUNSTER, Γερμανία, (σε εξέλιξη)

**Curriculum in Implantology*, Διετές Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών Εμφυτευματολογίας της Γερμανικής Εταιρείας Εμφυτευματολογίας (DGI–Deutsche Gesellschaft fur Implantologie) της Ακαδημίας Κλινικής και Επιστήμης (APW – Akademie Praxis und Wissenschaft) και της Γερμανικής Εταιρείας Οδοντιατρικής DeutscheGesellschaft fur Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

**Certificate in INVISALIGN INVISIBLE ORTHODONTICS*, Λονδίνο

**1995-1998 Μεταπτυχιακή εκπαίδευση και σεμινάρια στα 3 πανεπιστημιακά ιδρύματα του Λονδίνου : KING’S COLLEGE, EASTMAN DENTAL INSTITUTE, Guy’s Hospital.*

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ:

1994: Πτυχίο Οδοντιατρικής, Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

1993: Δίπλωμα Δημοσιογραφίας, Κολλέγιο Δημοσιογραφικών Σπουδών, Αθήνα

1986: Εισαγωγή με Πανελλήνιες Εξετάσεις στην Οδοντιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών

1986: Ολοκλήρωση δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης, 1^ο Λύκειο Χαλκίδας (ΑΡΙΣΤΑ: 19 & 8/11)

ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ:

Έως-2011: Αρθρογραφία επιστημονικού περιεχομένου στον Τοπικό Τύπο της Χαλκίδας

1990-1991: Παραγωγός Ραδιοφωνικής εκπομπής στο Δημοτικό Ρ.Σ. ΡΑΔΙΟ ΧΑΛΚΙΔΑ

1988-1991: Συντακτική Επιτροπή Πανεπιστημιακού περιοδικού ΣΥΓΚΛΕΙΣΗ Οδοντιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

1983: Υπεύθυνη Έκδοσης της μαθητικής εφημερίδας «Νεανικά Μηνύματα», που ήταν η πρώτη μαθητική εφημερίδα που τυπώθηκε σε τυπογραφείο στην Ελλάδα (Τυπογραφεία Πανευβοϊκού Βήματος).

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ:

1999-σήμερα: Ιδιωτικό Ιατρείο: Λυκόφρωνος 2, Χαλκίδα

1995-1998: Εργασία ως Associate Dental Surgeon, σε ιδιωτικά ιατρεία στο Λονδίνο (FinsburyPark, Bayswater, High St Kensington και Harley Street)

Παράλληλα: Μετεκπαίδευση στα Πανεπιστημιακά νοσοκομεία του Λονδίνου: Eastman DentalInstitute, King's College κ.α.

ΔΙΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ:

2004: *Διεκδίκηση και διοργάνωση του πανελληνίου ετησίου Συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρείας Στοματολογίας για πρώτη φορά στην Εύβοια.

*Διοργάνωση για πρώτη φορά στην Ελλάδα, στα πλαίσια του ανωτέρω συνεδρίου, Διαδραστικής Επιστημονικής Ημερίδας, πρακτική που έκτοτε ακολουθήθηκε σε μεγάλης κλίμακας Οδοντιατρικά συνέδρια.

2000: Οργάνωση και παρουσίαση συνεδρίου για τις νέες τεχνολογίες στην Ιατρική. Σε συνεργασία με τον Ο.Τ.Ε., παρουσίαση μεθόδων τηλε-ιατρικής και εφαρμογών σύγχρονων τεχνικών διάγνωσης και συμβολής στην θεραπεία από απόσταση.

1989-σήμερα: Συμμετοχή σε όλα τα σημαντικά ιατρικά και οδοντιατρικά συνέδρια στα πλαίσια μιας συστηματικά οργανωμένης συνεχιζόμενης εκπαίδευσης κι εξέλιξης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το 2020, έτος πολλαπλών και κρίσιμων προκλήσεων για την Υγεία της διεθνούς κοινότητας, βρίσκεται στο μεταίχμιο της «Δεκαετίας για την Μυοσκελετική Υγεία 2010-2020» και της «Δεκαετίας για την Υγιή Γήρανση 2020-2030» όπως ορίστηκαν προ 20 ετών, στην Γενεύη από την Επιστημονική Επιτροπή του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας που είναι υπεύθυνη για την διερεύνηση των Μυοσκελετικών Παθήσεων (WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium).

Στην εποχή μας η διεπιστημονική (inter & multidisciplinary) προσέγγιση της Ιατρικής όλων των ειδικοτήτων συνδυάζει εξελίξεις στα πεδία της Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας, της Βιοτεχνολογίας και της Νανοτεχνολογίας, της Πληροφορίας, της Αναγεννητικής Ιατρικής, των Βιοϋλικών με εμβιομηχανικά πρωτόκολλα και νέες τεχνικές στη χειρουργική και μη χειρουργική θεραπευτική παρέμβαση, πέρα από την Πρόληψη των ασθενειών, στην οποία η Γενετική και η αποκρυπτογράφηση των παθογενετικών μηχανισμών έχει προσφέρει τεράστια όπλα.

Σε αυτά τα πλαίσια, αν και οι αμφίδρομες σχέσεις της Υγείας της Κρανιοπροσωπικής περιοχής με την Γενική Υγεία, τα τελευταία χρόνια διερευνώνται λεπτομερώς, τα ζητήματα των αλληλοεπιδράσεων της με την Ορθοπαιδική και τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών είναι ένας τομέας που αν και ευρέως αποσπασματικά, ελάχιστα έχει διερευνηθεί συνδυαστικά, προς το παρόν λόγω και της δαιδαλώδους φύσεως των εμπλεκόμενων θεμάτων. Έτσι τα «*Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών*», η «*Ορθοπαιδική*» και η «*Υγεία του Κρανιοπροσωπικού Συμπλέγματος*» μοιάζουν τρεις «διαφορετικοί κόσμοι» με πολλαπλές όμως και σύνθετες αλληλοεπιδράσεις, η «χαρτογράφηση» των οποίων αποτελεί σκοπό αυτής της μελέτης.

Κατά την μελέτη των μυοσκελετικών προβλημάτων του ανθρώπινου οργανισμού, σπάνια θα οδηγηθεί η κλινική ή η ερευνητική σκέψη σε ζητήματα της κρανιοπροσωπικής περιοχής πέραν ίσως των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών και των Ρευματικών συσχετιζομένων παθήσεων. Αν όμως εξετάσουμε το Κρανιοπροσωπικό Σύμπλεγμα μέσα από το πρίσμα της Μωσαϊκής Εξέλιξης (Mosaic Evolution) και την Ανάλυση των Ανατομικών Δικτύων AnNA (Anatomical Network Analysis), διαπιστώνουμε πως οι 10 ανατομικές ενότητες της κεφαλής που καλύπτουν 181 μορφολειτουργικά δίκτυα με 412 «φυσικές» επαφές, έχουν σύνθετες μυοσκελετικού τύπου σχέσεις που αφορούν σε ένα ευρύτατο σύνολο ανατομικών, λειτουργικών, εξελικτικών και αναπτυξιακών συναφειών.

Η θεώρηση αυτή αποκαλύπτει με μοναδικό τρόπο, μη εμφανείς έως πρόσφατα όψεις που εμπίπτουν στο «Εξελικτικό-Αναπτυξιακό» βιολογικό μοντέλο «EvoDevo» (Evolution & Development) και που καλύπτουν πολύ ενδιαφέροντες τομείς όπως ο ρόλος των μαλακών ιστών στο να διαμορφώνουν την οργάνωση των ανατομικών υποσυνόλων που ευνοεί την σταθερότητα, την αρμονική λειτουργία καθώς και την εξελικτικότητα της κεφαλής ως συνόλου αλλά και την εντυπωσιακή διαφορετική εξελικτική και εμβρυολογική πορεία του αριστερού με το δεξιό ημισφαίριο του προσώπου και την σημασία της στην προσωπική ασυμμετρία αλλά και την εκφραστικότητα του προσώπου.

Στην παρούσα μελέτη, μέσα από την διερεύνηση των έως τώρα δεδομένων, διαπιστώνεται η ανάγκη να εξετασθεί σοβαρά, στην μεγάλη ομάδα των (ήδη κοινά αποδεκτών) Κρανιοπροσωπικό-Συστηματικών διασυνδέσεων (νοητικές νόσοι, Alzheimer's Disease, καρδιαγγειακά νοσήματα, πρόωρος τοκετός, Σ. Διαβήτη), να προστεθούν και οι παθολογικές καταστάσεις που εμπλέκουν τις μυοσκελετικές ασθένειες, τις φλεγμονώδεις και άλλες, ρευματολογικές παθήσεις του Κρανιοπροσωπικού Συμπλέγματος πολλές από τις οποίες εντάσσονται και στα πεδία ενασχόλησης της Ορθοπαιδικής ειδικότητας και των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών.

Λέξεις-Κλειδιά: Ορθοπαιδική, Μεταβολικά Νοσήματα Οστών, Κρανιοπροσωπικό Σύμπλεγμα, Εμφυτευματολογία, Αναγεννητική Ιατρική, Κρανιοπροσωπο-Μυοσκελετικές Συσχετίσεις & Διασυνδέσεις

ABSTRACT

2020, is a very challenging and critical year in so many levels for the International Society's Health Issues. It's also the meeting point year of the "Decade of the Musculoskeletal Health 2010-2020" and the "Decade of Healthy Ageing 2020-2030" as they have been defined by the WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions, in Geneva, at the Start of the New Millennium.

In our times, the Inter- and Multidisciplinary Medical Approach combines the progress of Cell & Molecular Biology, Biotechnology, Nanotechnology, Informative Sciences, Regenerative Medicine and Biomaterials with biomechanical protocols and new techniques in surgical and non surgical treatments beyond Preventive Medicine that has been empowered by the progress of Genetics and the "decoding" of the pathological paths of many diseases.

From this point of view, though the relationships of Craniofacial and General Health have been nowadays, investigated thoroughly, there are still major issues of Craniofacial Health's links with Orthopaedics and Metabolic Bone Diseases that haven't attracted the scientific interest due, mainly to their labyrinthine nature. Even though there is an extensive range of isolated discussed topics, the widely spread approach "Oral-Systemic connections" still doesn't include complete references of MBD and orthopedic links of Craniofacial Health and quite often not even a single mention of them.

Consequently, "*Metabolic Bone Diseases*", "*Orthopaedics*" and "*Craniofacial Health*" resemble three "different worlds" with plenty and complicated interactions whose "mapping" is the main task of this Thesis. The scientific and clinical study of Musculoskeletal Issues of the human body rarely includes matters of the Craniofacial area other than Metabolic Diseases of the Bones and Rheumatic Diseases.

Nevertheless if we approach Craniofacial Complex through Mosaic Evolution and Anatomical Network Analysis (AnNA), we find the coexistence of 10 anatomical entities of the human head with 181 morphofunctional sub entities and 412 physical contacts that have complicated musculoskeletal relationships and belong to a wider assemblage of anatomical, functional, evolutionary and developmental relevancy.

This kind of perspective reveals in a unique way, “hidden” aspects of «EvoDevo» (Evolution & Development) biologic model of growth that refer to very interesting topics, such as the role of soft tissue in shaping the modular organization of the head in a way that stability, performance and evolvability are achieved or the exceptional different origin of the left and right hemispheres of the face and the subsequent meaning for the evolution of facial expression and facial asymmetry.

The present Thesis, through the investigation of currently available data, conclude that there is a well-documented need of adding the (related to Orthopaedics and Metabolic Bone Diseases) Musculoskeletal, Infectious and Rheumatic issues to the wider entity of Systemic-Craniofacial links and connections such as mental diseases (Alzheimer’s Disease), cardiovascular diseases, preterm birth, Diabetes among others.

Key words: Metabolic Bone Diseases, Orthopaedics, Craniofacial Complex, Implantology, Regenerative Medicine, Oral-Musculoskeletal Links & Connections

**Η εκπαίδευση είναι ένας τρόπος ζωής και όχι προετοιμασία για ένα μελλοντικό τρόπο ζωής.*

John Dewey, 1859-1952, Αμερικανός φιλόσοφος

**Εκπαίδευση είναι να μαθαίνεις εκείνα που ποτέ δεν υποψιαζόσουν ότι αγνοούσες.*

Daniel Boorstin, 1914-2004, Αμερικανός ιστορικός

**Ο τελικός σκοπός της εκπαίδευσης είναι να μετατρέψει τους «καθρέφτες» σε «παράθυρα».*

Sydney J. Harris, 1917-1986, Αμερικανός δημοσιογράφος

**Οι αναλφάβητοι του 21ου αιώνα δεν θα είναι εκείνοι που δεν ξέρουν γραφή και ανάγνωση, αλλά εκείνοι που δεν μπορούν να μάθουν, να «ξεμάθουν» και να ξαναμάθουν.*

Alvin Toffler, 1928-2016, Αμερικανός συγγραφέας

**Η Γνώση είναι Δύναμη. Η Πληροφορία απελευθερωτική. Η Εκπαίδευση προϋπόθεση της Προόδου σε κάθε κοινωνία, σε κάθε οικογένεια.*

Kofi Annan, 1938-2016, Γ.Γ. Ο.Η.Ε. 1997 -2006. Νόμπελ Ειρήνης 2001.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	VII
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	IX
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	XVII
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	XXIII
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	XXVII
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	XXIX
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.....	3
1.1. ΤΟ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ.....	6
1.2. ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ.....	9
1.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.....	14
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ.....	19
2.1. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ.....	20
2.1.1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ.....	22
2.1.2. ΑΡΧΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ.....	26
2.2. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΙΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ.....	36
2.2.1. ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ.....	37
2.2.2. ΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ.....	37
2.2.3. ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ.....	38
2.2.4. ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΜΕΣΑ.....	40
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΠΕΔΙΑ ΣΧΕΣΕΩΝ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ.....	41
3.1. ΟΔΟΝΤΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗ Ή ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ.....	42
3.2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΚΟΙΝΕΣ ΑΡΧΕΣ, ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ.....	46
3.2.1. ΒΙΟΛΟΓΙΑ.....	46
3.2.2. ΚΟΙΝΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ.....	46

3.2.2.1.	ΜΙΚΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ.....	46
3.2.2.2.	ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΚΑΘΟΛΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ.....	47
3.2.3.	Ο «ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ» ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ.....	48
3.2.4.	Ο ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ: ΑΣΗΨΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ ..	49
3.2.5.	ΜΕΘΟΔΟΙ «ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ» ΤΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ.....	50
3.2.6.	ΚΟΙΝΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	50
3.2.7.	ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗ, ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ	50
3.3.	ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ της ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΣΕ ΘΕΜΑΤΑ της ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ.....	53
3.3.1.	ΟΙ ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΤΩΣΕΩΝ.....	53
3.3.2.	ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ	54
3.3.3.	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΜΕ ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ	54
3.3.4.	ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΟΣΤΑΤΗ ΤΟΥ FROST.....	54
3.4.	ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ της ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΣΕ ΘΕΜΑΤΑ της ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ.....	55
3.4.1.	ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ.....	56
3.4.2.	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ.....	56
3.4.3.	Ο ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	56
3.4.4.	ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ	57
3.4.5.	ΜΑΣΗΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ.....	59
4.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΕΔΙΑ ΣΧΕΣΕΩΝ της ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	61
4.1.	ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΗ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΟΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	62
4.2.	ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΜΝΟ ΣΤΟ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ	67
4.2.1.	ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ (ΟΠ) ΚΑΙ ΚΠΣ.....	67
4.2.1.1.	ΕΣΩ ΑΥΤΙ	70
4.2.1.2.	ΟΦΘΑΛΜΟΣ.....	72
4.2.1.3.	ΣΤΟΜΑΤΟΓΝΑΘΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	73
4.2.1.4.	ΣΧΕΣΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ (ΠΠ) ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΠΕΝ).....	74
4.2.2.	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	76
4.2.3.	ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ (ΒΔΟΜ).....	79
4.2.4.	ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ	79
4.2.4.1.	ΝΕΟΙ, ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ.....	80
4.2.5.	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΔΟΝΤΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΑ ΜΝΟ	81

4.3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΝΟ ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ.....	83
4.4. ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ (ΟΝΓ).....	85
4.5. ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟ.....	93
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΕΔΙΑ ΣΥΝΘΕΤΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	95
5.1. ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΥΓΕΙΑ, ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ	95
5.2. ΕΥΠΑΘΕΙΑ.....	97
5.3. ΠΛΑΙΣΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ.....	99
5.3.1. ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ της ΓΕΝΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ.....	100
5.3.2. ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ της ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (ΦΑ).....	100
5.3.2.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΕΙ ΣΕ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ, ΠΛΗΝ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ.....	101
5.3.2.2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΕΙ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ	110
5.3.3. ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ	113
5.4. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ.....	114
5.4.1. ΚΟΙΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ	115
5.4.1.1. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΟΣΤΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ	115
5.4.1.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΥ της ΘΕΤΙΚΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΠΩΡΩΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ.....	116
5.4.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΟΣ.....	125
5.4.2.1. ΤΥΠΟΣ ΥΛΙΚΟΥ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ.....	126
5.4.2.2. ΤΥΠΟΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ.....	126
5.4.2.3. ΤΥΠΟΣ ΕΠΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ.....	126
6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ.....	129
6.1. ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ.....	131
6.2. ΟΣΤΕΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ.....	132
6.3. ΟΣΤΕΟΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ.....	134
6.4. ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΑ	135
6.4.1. ΡΙΝΟΛΟΓΙΑ	135
6.4.2. ΩΤΟΛΟΓΙΑ	135
6.4.3. ΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΑ	136
6.5. ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ.....	137

6.6.	ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΙΚΗ	138
6.7.	ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ.....	139
6.8.	ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ.....	140
6.9.	ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ	143
6.10.	ΚΟΙΝΩΝΙΟΛΟΓΙΑ	146
6.11.	ΦΥΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ, ΑΘΛΗΤΙΑΤΡΙΚΗ, ΦΥΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	148
6.12.	ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΗΜΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ	149
6.13.	ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΑΙΩΝ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΣΥΝΘΗΚΩΝ	151
6.14.	ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ	152
6.15.	ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ, ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ	153
6.16.	ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ.....	153
6.17.	ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ & ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ	153
6.18.	ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ	153
7.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΣΥΓΧΡΟΝΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ..	155
7.1.	ΖΕΥΞΗ ΤΩΝ ΒΙΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΜΕ ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ	156
7.2.	ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ 4Π & 1α (OR MEDICINE OF 5P).....	158
7.3.	ΘΕΡΑΠΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΝΑΝΟΪΑΤΡΙΚΗ	160
7.4.	ΧΡΗΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΣΙΕΛΟΥ ΩΣ «ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ»	161
7.5.	3d, 4d, 5d ΕΚΤΥΠΩΣΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ	162
7.6.	ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ.....	162
7.7.	...AND ON...AND ON...	163
8.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	167
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	169
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι	195
9.	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΝΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	195
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ.....	199
10.	ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΕΜΠΛΟΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ	199
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ.....	201
11.	ΑΙΤΙΑ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ.....	201
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV.....	203
12.	ΓΕΝΙΚΟΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ	203

12.1. ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΟΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΓΝΑΘΟΥ
204

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Το λογότυπο και έμβλημα του ΠΟΥ, όπως καθιερώθηκε το 1948.	1
Εικόνα 2. Το λογότυπο που σηματοδοτεί την «Δεκαετία για την Μυοσκελετική Υγεία 2010-2020» από την «The Global Alliance for Musculoskeletal Health» (formerly BJD).	1
Εικόνα 3. <i>E. H. Angle</i> (1855-1930).	5
Εικόνα 4. Το αντίτυπο της <i>Dental Cosmos</i> (1910), όπου το κείμενο του <i>Edward H. Angle</i> τιτλοφορείται “Bone-Growing”	5
Εικόνα 5. <i>F. B. Noyes</i> (1872-1961).	5
Εικόνα 6. <i>Julius Wolff</i> (1836-1902).	5
Εικόνα 7. Δημήτριος Αλέξ. Μαυροκορδάτος, με το εξώφυλλο του βιβλίου του «Ανατομία του Ανθρωπίνου Σώματος» (1836-1902).	7
Εικόνα 8. Βιβλίο του Χ. Σλάβκιν (αριστερά), Ο Bernard G. Sarnat (1912-2011) (στο κέντρο) με το τελευταίο του βιβλίο (δεξιά).	9
Εικόνα 9. Ο <i>Nicholas Andry</i> με το αντίτυπο της <i>L’Orthopedie</i> . Εκτός από την ιατρική, ο κύριος αντίκτυπος του βιβλίου προέρχεται από τη χαρακτηριστική (γκραβούρα) στην προμετωπίδα του βιβλίου, η οποία δείχνει μια ευθεία ράβδο δεμένη σε ένα στραβό δενδρύλλιο. Μια απλουστευμένη έκδοση της απεικόνισης αυτής εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ως διεθνές σύμβολο για την Ορθοπαιδική, από πολλούς σχετικούς οργανισμούς, παγκοσμίως.	10
Εικόνα 10. Το Λογότυπο της Αμερικανικής Ακαδημίας Ορθοπαιδικών Χειρουργών (αριστερά) καθώς και το λογότυπο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας (ΕΕΧΟΤ).	11
Εικόνα 11. Αναθηματικό ανάγλυφο από το Ασκληπιείο του Πειραιά, περ. 400 π.Χ.	12
Εικόνα 12. Ο Ιπποκράτης σε εγχάραξη του Π. Π. Ρούμπενς (1638) (αριστερά από την National Library of Medicine) και ο Όρκος του Ιπποκράτους (δεξιά).	13
Εικόνα 13. Εξώφυλλο του <i>British and Foreign Medical Review</i> (1841).	16
Εικόνα 14. <i>J. M. Lobstein</i> (Αριστερά), <i>Fuller Albright</i> (κέντρο), <i>H. Frost</i> (δεξιά).	18
Εικόνα 15. Ο σκελετός της κεφαλής ή κρανίο, διαιρείται στο εγκεφαλικό ή κυρίως κρανίο και στο προσωπικό ή σπλαχνικό κρανίο. Τα οστά του εγκεφαλικού κρανίου είναι οκτώ: το	

μετωπιαίο, το ινιακό, το ηθμοειδές, το σφηνοειδές και τα διφυή (αριστερά και δεξιά): κροταφικό και βρεγματικό. Τα οστά του σπλαχνικού κρανίου είναι δεκατέσσερα, επτά οστά που σχηματίζουν την ρινική κάψα και επτά οστά που σχηματίζουν τις δύο γνάθους (άνω και κάτω). Τα οστά της ρινικής κάψας είναι οι δύο ρινικές κόγχες, τα δύο ρινικά οστά, τα δύο δακρυϊκά οστά και η ύνιδα. Τα οστά των γνάθων είναι δύο για την άνω γνάθο, τα δύο ζυγωματικά οστά, τα δύο υπερώια οστά και η κάτω γνάθος.....	21
Εικόνα 16. The Utah Paradigm of Skeletal Physiology.....	23
Εικόνα 17. Τα τόξα υποδεικνύουν τις περιοχές που είναι επιρρεπείς στην οστική απορρόφηση με την πάροδο του χρόνου (το μέγεθος των τόξων συσχετίζεται με το ποσοστό της απορρόφησης).	23
Εικόνα 18. Οι πιο σκούρες περιοχές είναι εκείνες με την μεγαλύτερη απώλεια οστού. Οι επιπτώσεις της Γήρανσης στην εμφάνιση αντιστοιχούν στις περιοχές των μαλακών μορίων που υποστηρίζονται από τις περιοχές της ελαττούμενης οστικής υποστήριξης.....	24
Εικόνα 19. Οι επιφάνειες του οστού. Απεικονίζονται: Α. Η Φλοιώδης μοίρα με τις «ενδοφλοιώδεις» (endocortical) και «διαφλοιώδεις» (intracortical) περιοχές. Β. Η Σπογγώδης (ή πορώδης) μοίρα καθώς και η διαφορετική μικροαρχιτεκτονική και χωροκατανομή τους στο πέρασμα του χρόνου (56).....	25
Εικόνα 20. Απεικόνιση του Σπογγώδους Οστού, δεξιά και του Φλοιώδους Οστού, αριστερά, με τις εμφανείς διαφορές που μπορεί να δικαιολογούν την μικρότερη δυνατότητα του φλοιώδους για αναδιαμόρφωση (remodeling) (56).	26
Εικόνα 21. Αβέρσιο Σύστημα³⁷.....	28
Εικόνα 22. <i>Havers' thesis (A), Osteologia nova, or some new Observations of the Bones, and the Parts belonging to them, with the manner of their Accretion and Nutrition (1691) (B-D).</i> 30	
Εικόνα 23. Λειτουργία οστεοβλαστών & οστεοκλαστών στην Οδοντιατρική.	33
Εικόνα 24. <i>Paul Tessier (Father of Craniofacial Surgery) (αριστερά), Fremont A. Chandler (“Dental Phases of Orthopedic Surgery”) (κέντρο), Per-Ingvar Brånemark (Father of Dental Implantology) (δεξιά).</i>	42
Εικόνα 25. Από Δημοσίευμα: 30 Ways to be a better man⁵².....	44
Εικόνα 26. Ο <i>Αμβρόσιος Παρέ</i> απεικονίζεται σε Βιτρό που φιλοξενείται στο Μουσείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λυών (ιδρύθηκε το 1802) , με υπερκείμενη την επιγραφή	

της φράσεως του: « <i>Je le pansai, Dieu le guérit!</i> » (Εγώ τον περιέθαλψα, ο Θεός τον θεράπευσε!).	63
Εικόνα 27. Επηρεασμός της διαδικασίας οστεογένεσης και οστικής αναδιαμόρφωσης ανά στάδιο οστικού μεταβολισμού. Από το άρθρο: <i>Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations</i>	65
Εικόνα 28. Λογότυπα της Women for Bone Health και της IOF.....	69
Εικόνα 29. Εξώφυλλο της JADA εμπνευσμένο από τους τρόπους σχέσεων περιοδοντίτιδας και γενικής υγείας.	75
Εικόνα 30. Αλγόριθμος θεραπείας της οστεοπόρωσης (πηγή: Γενική Γραμματεία Υπουργείου Υγείας).....	83
Εικόνα 31. Ενδεικτικές δημοσκοπήσεις σε καίρια ζητήματα, της διαδικτυακής ιστοσελίδας, του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης.....	96
Εικόνα 32. Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας (302).	98
Εικόνα 33. Care decision tree (πηγή: AAOS).	105
Εικόνα 34. Sir R. Owen (1804-1892) (αριστερά), Ivar Viktor Sandstrom (1852-1889) (δεξιά).	118
Εικόνα 35. Ο διαγνωστικός «Χάρτης Πορείας» (road map) του ΣΠ πόνου του Okeson (471).	144
Εικόνα 36. Ανεξαρτήτως της φύσεως της πάθησης του ασθενούς μας, όλοι οι απεικονιζόμενοι παράγοντες συμβάλλουν στην πορεία του (478).	146
Εικόνα 37. Συχνά οι ασθενείς μας προσέρχονται σε εμάς ,με μηνύματα που ίσως είναι λάθος και δυσχεραίνουν την επικοινωνία, ακόμη και από επίσημους φορείς.	147
Εικόνα 38. Ut secure volent ('That they may fly free from care'). Ο Ίκαρος στο κέντρο του σήματος της Βρετανικής Υπηρεσίας Αεροδιαστημικής Ιατρικής.	150
Εικόνα 39. Paul Bert (1833 –1886).....	150
Εικόνα 40. <i>Historia Natural y Moral de las Indias</i> (Father Acosta).....	151
Εικόνα 41. Ανάπτυξη πρωτοκόλλων οστικής υγείας (256, 296).....	154

Εικόνα 42. Hosted jointly by the Department of Physics, the Division of Engineering and Applied Sciences and the Department of Molecular and Cellular Biology.	157
Εικόνα 43. William Cecil Dampier.	158
Εικόνα 44. Απεικόνιση προσέγγισης της Βιολογίας των Συστημάτων.....	159
Εικόνα 45. Canard Digérateur (Digesting Duck), Μάιος 1739.....	162
Εικόνα 46. Το 1895, στο αλληγορικό έργο «Μουσική» του Gustav Klimt, η κεντρική φιγούρα (Μουσική) θυμίζει την Επιστήμη, που έχει σε αρμονία, τον περίγυρο με κεντρικό σημείο τα Δόντια του Λέοντος (Lion's Teeth) που συμβολίζουν, κατά τους Ιστορικούς Τέχνης, την εξάπλωση νέων Ιδεών.....	164

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Οι κληρονομικές διαταραχές της οδοντογένεσης.....	82
Πίνακας 2. Στάδια και κλινική εικόνα ασθενών υπό διφωσφονικά.....	92
Πίνακας 3. Ομοιοστασία Ca^{+2} και P^{+4}	195
Πίνακας 4. Εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών.	195
Πίνακας 5. Εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών (συνέχεια από Πίνακας 4).	196
Πίνακας 6. Εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών (συνέχεια από Πίνακας 4).	196
Πίνακας 7. Μεταβολικά νοσήματα των οστών: ΔΔ με βάση τα βιοχημικά δεδομένα.....	197
Πίνακας 8. Μεταβολικά νοσήματα των οστών: ΔΔ με βάση τα βιοχημικά δεδομένα (συνέχεια από Πίνακας 7).	197
Πίνακας 9. Γενικοί αιτιολογικοί παράγοντες οστεονέκρωσης.	203



Εικόνα Εμπνευσμένη από το άρθρο *Open Data and Open Science: A New Initiative*^{1,2,3}.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διπλωματική εργασία που εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών»³, διερευνά τρεις επιστημονικούς τομείς της Ιατρικής και τις μεταξύ τους σχέσεις. Τα «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών», η «Ορθοπαιδική» και η «Υγεία του Κρανιοπροσωπικού Συμπλέγματος» μοιάζουν τρεις «διαφορετικοί κόσμοι» με πολλαπλές όμως και σύνθετες αλληλοεπιδράσεις.

Ο Γ. Έντουαρντς Ντέμινγκ (*W. Edwards Deming*)⁴, ηγετική φυσιογνωμία στο χώρο της ποιότητας και της συνολικής διαχείρισής της, δίδασκε πως δεν υπάρχει υποκατάστατο της γνώσης και πως να «...*βάζουμε τα δυνατά μας (our best effort) δεν είναι αρκετό...*» προσέγγιση που ισχύει και στον Ιατρικό χώρο⁴. Σε πολυπαραγοντικές νοσολογικές οντότητες όπου οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ οργάνων και συστημάτων έχουν τέτοια έκταση όσο στην περιοχή της κρανιοπροσωπικής χώρας, βρίσκει εφαρμογή η ρήση του «...*υπάρχει πάντοτε μια δικαιολογία για την άγνοια αλλά όχι τρόπος να αποφύγουμε τις συνέπειες...*» (1) και ισχύει θεμελιωδώς για την υγεία των ασθενών μας.

Στην εποχή της βασισμένης στην τεκμηρίωση Ιατρικής (Evidence Based Medicine), η ευρέως διαδεδομένη φράση του «*In god we trust...for everything else, we need Data!*» ή ο

¹Open Data and Open Science: A New Initiative(Ελεύθερα Δεδομένα και Ελεύθερη Επιστήμη: Μια νέα Αρχή).

²<https://www.digital-science.com/blog/perspectives/open-data-open-science-new-initiative>, Accessed April 12th 2020

³<https://lrms.gr/>,<https://www.eduguide.gr/grad/prokiryksi/ekpa-metavolika-nosimata-ton-oston>, Accessed April 12th 2020

⁴https://en.wikipedia.org/wiki/W._EdwardsDeming, Accessed April 12th 2020

ισχυρισμός πως “*Without data you’re just a person with an opinion*” αποτελούν ακρογωνιαίους λίθους (2). Χωρίς δεδομένα, αποδείξεις, αξιόπιστη βιβλιογραφία σχεδόν τα πάντα αποτελούν Γνώμη και όχι επιστημονικά ορθή τακτική Διάγνωσης και Θεραπείας.

Σήμερα, η διεπιστημονική (inter & multidisciplinary) προσέγγιση της Ιατρικής έχει την δυνατότητα αλλά και την υποχρέωση να συνδυάζει τα ερευνητικά δεδομένα όλων των ειδικοτήτων, στο πνεύμα που ο γνωστός μαθηματικός *Henri Poincaré*⁵, έγραφε για την προσέγγιση της Επιστήμης, στο βιβλίο του «*La Science et l’Hypothèse*»⁶, που εκδόθηκε στο Παρίσι, το 1902 (1).

Όπως ο Γ. Ι. Λάμπρου (Διδάσκων στο Π.Μ.Σ.), γράφει στην Διδακτορική του Διατριβή⁷ (3) «...*Η ωρίμανση ... τέτοιων προσεγγίσεων ξεκίνησε από τις αρχές του 21ου αιώνα...*».αν και «...*Η συστημική θεώρηση των δεδομένων που παράγονται από την έρευνα ...βρίσκει την απαρχή της ήδη στις αρχές του 20ου αιώνα, μέσα από τα λόγια του Poincaré: “...life is a relationship among molecules and not a property of any molecule...”*»⁸

“...*Science is built up of facts, as a house is with stones. But a collection of facts is no more a science, than a heap of stones is a house...*”⁹

Αυτό το πνεύμα καθόρισε και την μεθοδολογία συγγραφής της παρούσας μελέτης που ως πρώτο στόχο έχει ουσιαστικά την τεκμηριωμένη «χαρτογράφηση» των πεδίων αλληλεπίδρασης της Υγείας του Κρανιοπροσωπικού Συμπλέγματος με τα επιστημονικά πεδία που καλύπτουν η ειδικότητα της Ορθοπαιδικής και το γνωστικό πεδίο των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών. Ακολουθούν η κατά το δυνατόν, διασαφήνιση του τι έχει τεκμηριωθεί έως σήμερα και η με ευρύτητα πνεύματος, επιστημονική ανίχνευση του ποιοι ορίζοντες αναμένουν την επιστημονική αναζήτηση, διερεύνηση και αξιοποίησή τους στην προσφορά μας προς τους ασθενείς μας.

⁵<https://www.researchgate.net/publication/334681298/HenriPoincare1854-1912/EngineerMathematician>, Accessed April 12th 2020

⁶https://fr.wikipedia.org/wiki/La_Science_et_l%27Hypoth%C3%A8se, Accessed April 12th 2020

⁷<https://www.didaktorika.gr/eadd/handle/10442/40440>, Accessed April 12th 2020

⁸Ζωή είναι ο συσχετισμός διαφόρων μορίων και όχι ιδιοκτησία ενός

⁹Η Επιστήμη δομείται από Δεδομένα όπως ένα σπίτι από δομικά υλικά. Αλλά μια συλλογή δεδομένων δεν μπορεί από μόνη της να αποτελέσει Επιστήμη όπως ένας σωρός δομικών υλικών δεν μπορεί να αποτελέσει μια κατοικία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Εικόνα 1) κήρυξε την περίοδο 2000-2010 ως «Δεκαετία των Οστών και Αρθρώσεων» (Bone and Joint Decade 2000-2010). Η υπεύθυνη για τη διερεύνηση των Μυοσκελετικών Παθήσεων, διεθνής Επιστημονική Επιτροπή (WHO Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium) (Εικόνα 2) συναντήθηκε στη Γενεύη, τον Ιανουάριο του 2000, με στόχο να ενημερώσει τόσο την επιστημονική κοινότητα όσο και τους πολίτες για τη φύση των σχετικών ασθενειών, να προωθήσει την έρευνα για την πρόληψη αλλά και τη δραστικότερη αντιμετώπισή τους καθώς οι επιπτώσεις τους στην ποιότητα του βιοτικού επιπέδου και στην αναλογία των δημοσιοοικονομικών εξόδων, αυξάνονταν με την άνοδο του μέσου όρου ζωής, παγκοσμίως (4).



Εικόνα 1. Το λογότυπο και έμβλημα του ΠΟΥ, όπως καθιερώθηκε το 1948¹⁰.



Εικόνα 2. Το λογότυπο που σηματοδοτεί την «Δεκαετία για την Μυοσκελετική Υγεία 2010-2020» από την «The Global Alliance for Musculoskeletal Health» (formerly BJD)¹¹.

Το 2020, έτος-πρόκληση για την υγεία της παγκόσμιας κοινότητας αποτελεί το μεταίχμιο ανάμεσα στην «Δεκαετία για την Μυοσκελετική Υγεία 2010-2020» και την «Δεκαετία για την Υγιή Γήρανση 2020-2030» (Healthy Aging). Η «πολιτικής φύσεως» αυτή λοιπόν

¹⁰<https://www.who.int/publishing/logo/en/>, Accessed April 12th 2020

¹¹<http://jdonline.org/>, Accessed April 12th 2020

κινητοποίηση κι ευαισθητοποίηση έρχεται σε μια εποχή που η διεπιστημονική (inter & multidisciplinary) προσέγγιση της Ιατρικής όλων των ειδικοτήτων συνδυάζει τις παράλληλες, με ιλιγγιώδη ρυθμό, εξελίξεις στα πεδία της κυτταρικής και μοριακής Βιολογίας, της Βιοτεχνολογίας και της Νανοτεχνολογίας, της Γνώσεως γενικότερα και της διαθέσιμης και προσβάσιμης-προσπελάσιμης Πληροφορίας, της Αναγεννητικής Ιατρικής και των Βιοϋλικών με εμβιομηχανικά πρωτόκολλα και νέες τεχνικές στη χειρουργική και μη χειρουργική θεραπευτική παρέμβαση, πέρα από την Πρόληψη στην οποία η Γενετική και η αποκρυπτογράφηση των παθογενετικών μηχανισμών έχει προσφέρει τεράστια όπλα.

Η Υγεία της κρανιοπροσωπικής χώρας (ή συμπλέγματος) όντας ουσιαστικά στο κέντρο όλων αυτών των πολυπαραγοντικών αλληλεπιδράσεων διατρέχει ίσως τον κίνδυνο να αγνοούνται ή να διαφεύγουν της προσοχής, παράμετροι από τα πεδία της βασικής, της κλινικής αλλά και της μεταγραφικής-μεταφραστικής (translational) έρευνας, καίριες για την συνολική και αποτελεσματική διαχείριση ζητημάτων τόσο στο επίπεδο της Πρόληψης όσο και στο επίπεδο της θεραπευτικής στρατηγικής. Σε αντίστροφη πορεία τα επιτεύγματα της αλματώδους προόδου της επιστήμης με αναφορά στη γναθοπροσωπική περιοχή δεν αξιοποιούνται σε πλήρες εύρος ως προς το όφελος που θα μπορούσαν να προσφέρουν σε προβληματισμούς του υπολοίπου οργανισμού.

Αν και οι αμφίδρομες σχέσεις της Γενικής Υγείας με εκείνη της Στοματογναθικής περιοχής (9), τα τελευταία χρόνια, διερευνώνται λεπτομερώς, τα ζητήματα των αλληλοεπιδράσεων με την Ορθοπαιδική και τα Μεταβολικά Νοσήματα των οστών είναι ένας τομέας που αν και ευρέως αποσπασματικά, ελάχιστα έχει διερευνηθεί συνδυαστικά, προς το παρόν λόγω και της δαιδαλώδους φύσεως των εμπλεκόμενων θεμάτων.

Είναι αλήθεια πως πρόκειται για μια και ιστορικά πολύ ενδιαφέρουσα σχέση που περιλαμβάνει φαινομενικά ανεξάρτητες πορείες στα βάθη των αιώνων που όμως συγκλίνουν και ας ελπίσουμε πως με το πέρασμα του χρόνου, η θεώρησή τους υπό ένα νέο συνολικό κι ενιαίο πρίσμα θα αποφέρει καρπούς πολύτιμους και όπλα στην Ιατρική Επιστήμη προς όφελος των ασθενών μας που με τόση εμπιστοσύνη εναποθέτουν την Υγεία τους στο μυαλό, το επιστημονικό ήθος και τα χέρια μας.



Έργο του Νικολά Πουσσέν: Ο τυφλός Ορίων αναζητώντας τον ανατέλλοντα Ήλιο (1658)
(*Blind Orion Searching for the Rising Sun*)¹²

Nanos gigantum humeris insidentes...
Νάνοι στους ώμους γιγάντων...^{13,14}

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΤΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

«*Αν είδα μακρύτερα, είναι επειδή στάθηκα στους ώμους γιγάντων*» είναι μια αγαπημένη ρήση και φιλοσοφική αρχή στην πορεία λαμπρών προσωπικοτήτων του Πνεύματος και της Επιστήμης. Το έγραφε στις 15 Φεβρουαρίου του 1676 ο *Ισαάκ Νεύτων* (*Isaac Newton*, 1642-1727), ο Άγγλος Φυσικός και Μαθηματικός που θεωρείται ο πατέρας της Κλασικής Φυσικής σε επιστολή του προς τον *Ρόμπερτ Χουκ* (*Robert Hooke*, 1635-1703), τον επίσης Άγγλο φυσικό και αρχιτέκτονα με τον πολύ σημαντικό ρόλο στην επιστημονική επανάσταση, σε

¹²<https://www.metmuseum.org/art/collection/search/437326>, Accessed April 12th 2020

¹³Η μεταφορά Νάνων που βρίσκονται στους ώμους Γιγάντων εκφράζει το νόημα του «*Να ανακαλύπτεις την Αλήθεια αξιοποιώντας προηγούμενες ανακαλύψεις!*» Η πρώτη καταγραφή της φράσης έγινε από τον Άγγλο λόγιο Ιωάννη του Σώλσμπερυ (*John of Salisbury*) στο έργο του *Μεταλογικόν*, το 1159. Την αποδίδει στον Δάσκαλό του, Βερνάρδο της Σαρτρ (*Bernard de Chartres*) (τέλη 11ου αι.-περ. 1130), Γάλλο ουμανιστή και φιλόσοφο, αδερφό του επίσης γνωστού θεολόγου και φιλόσοφου Τιερρύ της Σαρτρ.

¹⁴http://self.gutenberg.org/articles/dwarfs_standing_on_the_shoulders_of_giants, Accessed April 12th 2020

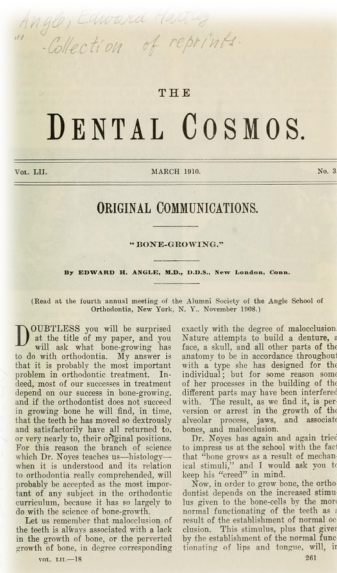
πειραματικό και θεωρητικό επίπεδο. Ο Χουκ ήταν εκείνος που το 1665, εκδίδει την “Micrographia”¹⁵ (Μικρογραφία), το πρώτο σύγγραμμα Ιστολογίας αλλά και συμβάλλει στην σύλληψη της ιδέας της Εξέλιξης μέσα από τις παρατηρήσεις του σε απολιθώματα. Στην Μικρογραφία, για πρώτη φορά καθιερώνεται ο όρος “Cell” για το κύτταρο και δημοσιεύονται εικόνες από μικροσκόπιο, το οποίο είχε εφεύρει το 1595, ο Ολλανδός έμπορος Zacharias Jansen (1632-1723). Παρόλο που η σύγχρονη βιολογία είναι ένα σχετικά νέο και ιλιγγιωδώς εξελισσόμενο πεδίο, αποτελεί τον κορμό της σύγχρονης Ιατρικής και οι επιστήμες με τις οποίες σχετίζεται και περιλαμβάνει, έχουν μελετηθεί από την αρχαιότητα. Μέγιστη συνεισφορά στην ανάπτυξη της Βιολογίας οφείλεται στον Αριστοτέλη (384-322 π.Χ.), ο οποίος με την «Ιστορία των Ζώων» και άλλα έργα έχει και τον τίτλο του «Πατέρα» της Βιολογίας». Με το νόημα που επικράτησε έκτοτε να έχει έως και σήμερα, ο Stephen Hawking, το 2002, στο ομότιτλο βιβλίο του «Στους ώμους Γιγάντων», μας προτρέπει σε αναζήτηση της επιστημονικής αλήθειας να «...κάνουμε το ίδιο, να βυθιστούμε και να αναδυθούμε όπως επιτάσσει ο σεβασμός στα πρωθύστερα, η αγάπη για τη γνώση και την Επιστήμη» (5).

Εξάλλου ο «Πατέρας της σύγχρονης Ορθοδοντικής» Edward H. Angle (Εικόνα 3), λέγεται πως υποστήριζε πως «...κανείς δεν μπορεί να γνωρίζει εις βάθος μια Επιστήμη, εκτός και αν καταλαβαίνει την ιστορία της...». Ήταν εκείνος που τιλοδοτώντας την εισαγωγική ομιλία του στους αποφοίτους της σχολής του, το 1908, στη Ν. Υόρκη ως «Bone Growing» (Οστική Ανάπτυξη), άρχισε την παρουσίασή του: «Αναμφίβολα θα ζαφνιαστείτε από τον τίτλο της παρουσιάσής μου και θα ρωτήσετε τι σχέση μπορεί να έχει η ανάπτυξη, δημιουργία του οστού με την Ορθοδοντική.» (6-8). Εξηγεί, στη συνέχεια “Nature attempts to build a denture, a face, a skull, and all other parts of the anatomy to be in accordance throughout with a type she has designed for the individual; But for some reason, some of her processes in the building of the different parts may have been interfered with” δηλαδή «Η φύση «επιχειρεί να οικοδομήσει» μια οδοντοστοιχία , ένα πρόσωπο, ένα κρανίο και όλα τα άλλα στοιχεία της ανατομίας να λειτουργούν αρμονικά με τον κάθε τύπο που έχει σχεδιάσει για το κάθε άτομο. Αλλά για κάποιους λόγους κάποιες από τις εξελικτικές διαδικασίες μπορεί να διαταράσσονται» (Εικόνα 4).

¹⁵<https://en.wikipedia.org/wiki/Micrographia>



Εικόνα 3. E. H. Angle (1855-1930).



Εικόνα 4. Το αντίτυπο της Dental Cosmos (1910), όπου το κείμενο του Edward H. Angle τιτλοφορείται “Bone-Growing”.

Η συνέχεια της ανάγνωσης αυτής της παλαιάς σελίδας, είναι καταπληκτική! Αναφερόμενος στον Dr. Noyes (Εικόνα 5) που δίδασκε Ιστολογία, παροτρύνει το ακροατήριό του να κρατήσει υπόψη του, την με «θρησκευτική ευλάβεια» υποστηριζόμενη άποψη (creed) του Noyes πως “Bone grows as a result of mechanical stimuli”, το ότι δηλαδή το οστό αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα μηχανικού ερεθίσματος. Λίγα χρόνια πριν, το 1892, ήταν ο Γερμανός χειρουργός Julius Wolff (1836-1902) (Εικόνα 6) ο οποίος είχε διατυπώσει τον λεγόμενο «Νόμο της Ανακατασκευής του Οστού» (*Das Gesetz der Transformation der Knochen*) (9). Στο πνεύμα αυτό, λοιπόν και σε μια πορεία ταχύτατης πλέον εξέλιξης της Επιστήμης σε όλους της τους τομείς, ας εξετάσουμε πού και πώς βρισκόμαστε εδώ, σήμερα.



Εικόνα 5. F. B. Noyes (1872-1961).



Εικόνα 6. Julius Wolff (1836-1902).

1.1. ΤΟ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ

Ως «Κρανιοπροσωπικό Σύμπλεγμα» (*Craniofacial Complex*) αναφέρεται το σύνολο των μαλακών και σκληρών ιστών του ανατομικού συνόλου που περιλαμβάνει τις περιοχές του εγκεφαλικού κρανίου, του προσωπικού κρανίου (*facial skeleton*), του τραχήλου και του αυχένα και μελετώνται η ανάπτυξη, η λειτουργία και η αλληλεπίδρασή τους σε συνθήκες υγείας στις τρεις διαστάσεις της, σύμφωνα με τον ορισμό στο καταστατικό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 1946¹⁶. Εκεί, ως Υγεία χαρακτηρίζεται «η κατάσταση της πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι μόνο η απουσία ασθένειας ή αναπηρίας». Ιστορικά ο σχετικός όρος «κρανιοσυνοστέωση» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε εγχειρίδιο παθολογικής ανατομίας το 1830 από τον *Otto A.* για να χαρακτηρίσει την πρόωρη σύντηξη των κρανιακών ραφών (10). Ο όρος «κρανιοπροσωπικός» που χρησιμοποιείται περιγραφικά για την ευρύτερη περιοχή και με αναφορά συνήθως στη μελέτη και στη θεραπεία συγκεκριμένων γενετικών διαταραχών ή προσωπικών τραυματισμών εμφανίστηκε για πρώτη φορά, κατά προσέγγιση, το 1859, στο “*Merriam Webster Dictionary*”¹⁷.

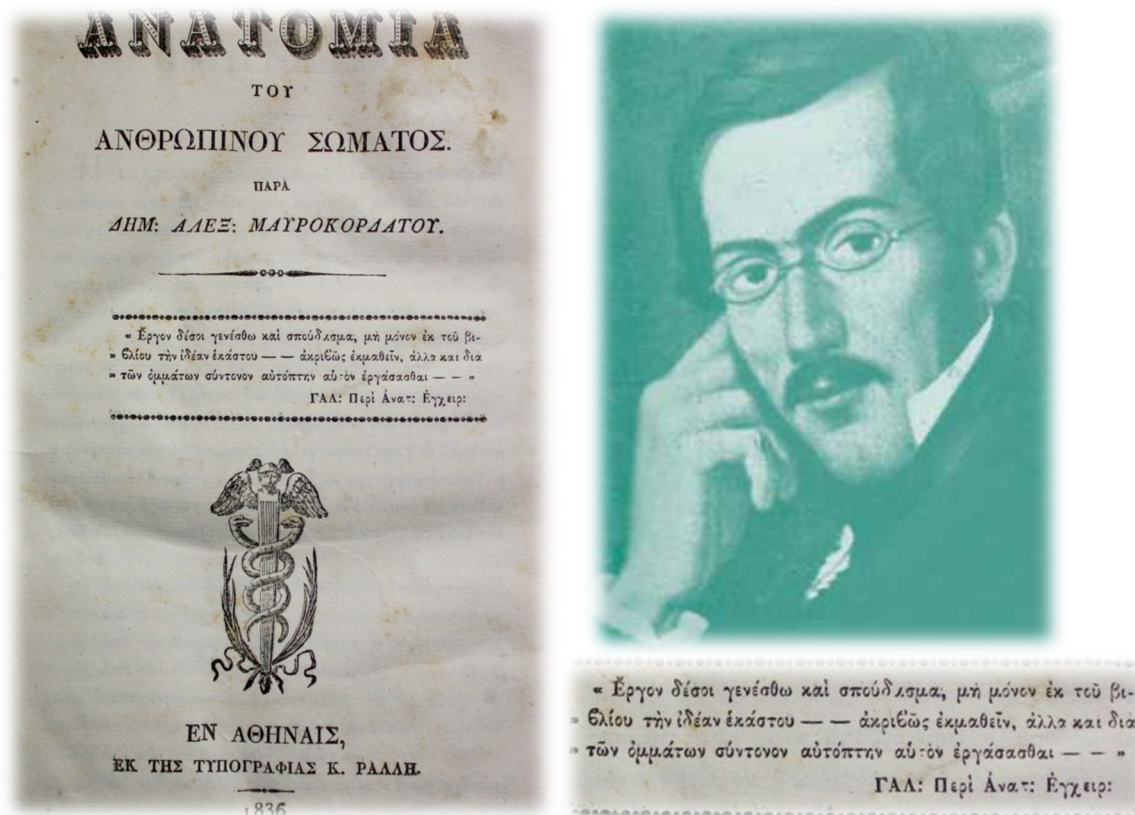
Ο όρος «Βιολογία» είχε πρωτοεισαχθεί ως «*biologi*», το 1736 μ.Χ. από τον Σουηδό *Κάρλο Λινναίο (Carl von Linné)*, στο *Bibliotheca Botanica* (Βοτανική Βιβλιοθήκη) για να επανεμφανιστεί μετά από 30 χρόνια, το 1766 μ.Χ. σε δημοσίευση με τίτλο *Philosophiae naturalis sive physicae: tomus III, continens geologian, biologian, phytologian generalis* (Φυσική και Φυσική φιλοσοφία: 3ος τόμος, περιέχει γεωλογία, βιολογία, γενική φυτολογία) από τον *Μάικλ Κρίστοφ Χάνοβ*, έναν μαθητή του φιλοσόφου *Christian Wolff*.

Ο *Καρλ Φρίντριχ Μπούρνταχ* χρησιμοποίησε τον όρο, το 1800, εννοώντας τη μελέτη των ανθρώπων από μορφολογική, φυσιολογική και ψυχολογική άποψη (*Propädeutik Studien zum der gesammten Heilkunst*). Ο όρος εκσυγχρονίστηκε στην εξάτομη έκδοση *Biologie, oder Philosophie der lebenden Natur* (Βιολογία, ή φιλοσοφία της ζωντανής φύσης) (1802-22) από τον *Γκότφριντ Ρέινχολντ Τρεβιράνους*, ο οποίος δήλωσε: «Τα αντικείμενα της έρευνας μας θα είναι οι διάφορες μορφές και εκδηλώσεις της ζωής, οι συνθήκες και κανόνες που διέπουν τα φαινόμενα, και η διερεύνηση των αιτίων τους. Η επιστήμη της οποίας αποτελούν αντικείμενα τα προαναφερθέντα θα ονομάζεται Βιολογία (*Biologie*) ή το Δόγμα της Ζωής (*Lebenslehre*)». Στη σύγχρονη ελληνική γραμματεία πρωτοαναφέρθηκε, το 1836, από

¹⁶ <https://www.who.int/about/who-we-are/constitution>, Accessed April 12th 2020

¹⁷ <http://www.merriam-webster.com/dictionary/craniofacialhttp://www.merriam-webster.com/dictionary/craniofacial>, Accessed April 12th 2020

τον Δημήτριο Μαυροκορδάτο, πρώτο τακτικό καθηγητή το Οθώνειου Πανεπιστημίου Αθηνών καθώς και πρωτεργάτη της Ανατομίας και Φυσιολογίας στην Ελλάδα¹⁸ (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Δημήτριος Αλέξ. Μαυροκορδάτος, με το εξώφυλλο του βιβλίου του «Ανατομία του Ανθρωπίνου Σώματος» (1836-1902).

Η πρώτη αναφορά στη ψηφιακή βιβλιογραφική βάση δεδομένων PubMed είναι από τον *T. H. Huxley*, τον Ιανουάριο του 1876 στο σύγγραμμα “*The Nature of the Craniofacial Apparatus of Petromyzon*” (11). Ένα χρόνο πριν, το 1875, ο *Δαρβίνος* δίνει την πρώτη ιστορικά αναφορά-περιγραφή-ταυτοποίηση (identification) κρανιοπροσωπικής συνδυαστικής νοσολογικής οντότητας καταγράφοντας κληρονομούμενη Ανοδοντία σε ασθενείς με Ανιδρωτική Εξωδερμική Δυσπλασία (12). Χαρακτηριστικό είναι πως η δεύτερη PubMed αναφορά ακολούθησε 61 χρόνια μετά, το 1937, η τρίτη 70 χρόνια μετά, οπότε από το 1946, αρχίζει η ευρύτερη χρήση το όρου με το σύνολο των αναφορών σήμερα να προσεγγίζει τις 37.000.

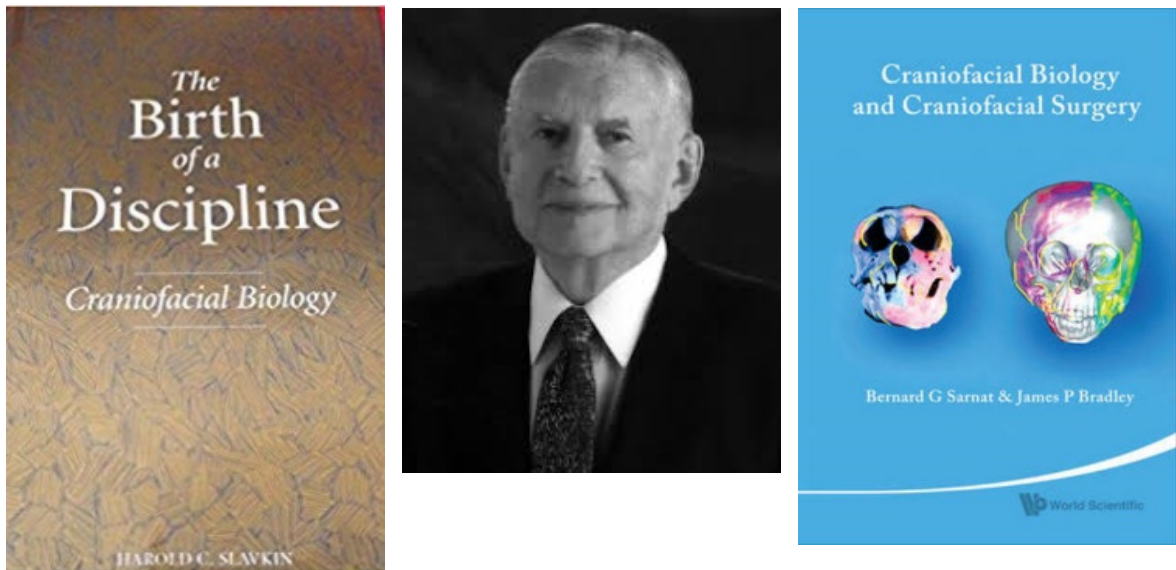
Χρειάστηκαν 100 σχεδόν χρόνια σύγκλεισης της γνώσης και των επιστημονικών πεδίων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων έως ότου, το 1970, άρχισε ο όρος «κρανιοπροσωπικός» να

¹⁸http://jupiter.chem.uoa.gr/pchem/lab/Iatriki_1837-1937_anemi.pdf, Accessed April 12th 2020

«θεσμοθετείται» ακαδημαϊκά και να διεκδικεί το δικαίωμα ύπαρξής του στην προσέγγιση των ζητημάτων υγείας της αντίστοιχης περιοχής, μετά το πρώτο Craniofacial Biology Consensus, το 1968 και τον *Samuel Pruzansky* του Center for Craniofacial Anomalies, University of Illinois at the Medical Center, Chicago, Illinois, να διερωτάται, “*What is Craniofacial Biology?*” (13). Ήταν ο ίδιος που είχε αναλάβει, 10 χρόνια πριν, το 1959, την διοργάνωση του Διεθνούς Συμποσίου «Γενετικές Ανωμαλίες του προσώπου και των σχετιζόμενων ανατομικών στοιχείων» (Congenital Anomalies of the Face and Associated Structures) με την υποστήριξη του Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου Οδοντιατρικής Έρευνας (The National Institute of Dental Research, NIDR). Η ιδέα ήταν πρωτοποριακή στο ότι έθεσε στο επίκεντρο το «Ανθρώπινο Πρόσωπο» ως μια βιολογική ενότητα από την σύλληψη και μέσω της ανάπτυξης κι εξέλιξης, στην ωρίμανση ως προς την λειτουργικότητα, την δομή και την συμπεριφερσιολογία (*Behaviorism*). Στο Συμπόσιο αυτό τέθηκαν οι βάσεις για ό,τι σήμερα ονομάζουμε Κρανιοπροσωπική Βιολογία, όπως διαμορφώθηκε τις δεκαετίες που ακολούθησαν κι εδραίωσαν την διεπιστημονική μελέτη Εμβρυολογίας, Ανατομίας, Φυσιολογίας συνδυασμένες με την Διαγνωστική, τη Θεραπευτική, τα Βιοϋλικά, την Απεικονιστική, την Λογοθεραπεία και την μελέτη της ανθρώπινης συμπεριφοράς ώστε να προωθηθεί η Υγεία της περιοχής και η Ιατρική Αριστεία (health and health literacy). Είναι χαρακτηριστικό πως το όνομα του Ινστιτούτου συμπεριέλαβε τον όρο «Κρανιοπροσωπικός» 40 χρόνια αργότερα όταν το 1998 μετονομάστηκε σε Εθνικό Ινστιτούτο Οδοντιατρικής και Κρανιοπροσωπικής Έρευνας (National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR)¹⁹ (14). Στις ημέρες μας, ο όρος «Κρανιοπροσωπική Βιολογία» αναφέρεται στη «Γένεση» ενός σύνθετου γνωστικού αντικειμένου κατά τον Sperber, που δημοσιεύει το άρθρο του “*The genesis of craniofacial biology as a health science discipline*”, το 2014 (14). Είχε προηγηθεί, από τον πρωτοπόρο *Bernard G. Sarnat*, υψηλότατου επίπεδου, Πλαστικό Χειρουργό και Ερευνητή Βιολόγο η έκδοση με τίτλο: “*Craniofacial Biology and Craniofacial Surgery*” το 2010 (15). Ήταν τότε ήδη 98 ετών και σε αυτό παρουσίασε την δική του, προσωπική του πορεία των 80 ετών αλλά και των συγχρόνων του (Εικόνα 8). Ακολούθησε το 2012 η έκδοση του “*The Birth of a discipline: Craniofacial Biology*” του *Slavkin*. Εκεί αναλυτικά περιγράφεται το σκεπτικό προσέγγισης της Κρανιοπροσωπικής Βιολογίας ως βασικής επιστήμης που αποτελεί μεταίχμιο συνάντησης ενός εύρους που καλύπτει όλο σχεδόν το φάσμα των Ιατρικών και Οδοντιατρικών γνωστικών πεδίων και ειδικοτήτων που συναντούνται τόσο σε επίπεδο Επιστημονικής Έρευνας όσο και σε επίπεδο Οργανισμών, Φορέων, Εκπαιδευτικών

¹⁹<https://www.nidcr.nih.gov>, Accessed April 12th 2020

Ιδρυμάτων αλλά και των κλινικών γιατρών (16) (Εικόνα 8). Συγκεντρώνουν τις δυνάμεις και τις δράσεις τους, ερευνητές των Βασικών Επιστημών, γενετιστές, επιδημιολόγοι, μοριακοί και εξελικτικοί βιολόγοι, οδοντίατροι, πλαστικοί και κρανιοπροσωπικοί χειρουργοί, γναθοχειρουργοί. Όλοι «δρουν» σε μια περιοχή πολλών εξειδικεύσεων και αν και προερχόμενοι από διαφορετική επαγγελματική αφετηρία, αναγνωρίζουν πως οφείλουν να συνεργάζονται και να λαμβάνουν υπόψη τους και να εντάσσουν στην προσέγγιση των ασθενών τους, τα δεδομένα και τα ευρήματα της Έρευνας όλων των τομέων.



Εικόνα 8. Βιβλίο του Χ. Σλάβκιν (αριστερά), Ο Bernard G. Sarnat (1912-2011) (στο κέντρο) με το τελευταίο του βιβλίο (δεξιά).

Στην εξέλιξη αυτής της αυτόνομης πια ειδίκευσης αναδεικνύονται επιφανείς επιστήμονες, ενώ για λόγους ιστορικής ακρίβειας, οφείλουμε να αναφέρουμε πως η πρώτη κλινική διαχείριση σχεδίων κρανιοπροσωπικής θεραπείας από διαφορετικές ειδικότητες είχε δημιουργηθεί από τον *Herbert Cooper*, το 1939, στην Πενσυλβανία. Χρειάστηκε να φτάσουμε στα μέσα της δεκαετίας του 1990 για να εισαχθεί η έννοια της Διασύνδεσης μεταξύ Στοματικής και Συστηματικής Υγείας (*Oral-Systemic Connections*) από τους οδοντιάτρους *Steve Offenbach*, *Marjorie Jeffcoat* (το 2001, πρώτη γυναίκα Εκδότης της *Journal of the American Dental Association*) και από τον *Jim Beck*.

1.2. ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Η Ορθοπαιδική οφείλει το όνομά της που νοηματοδοτεί όμως μερικώς το αντικείμενο της σύγχρονης ενασχόλησής της, στον Γάλλο *Nicholas Andry* (1658-1742), ο οποίος σε ηλικία 80 ετών, το 1741, δημοσιεύει το διάσημο δίτομο έργο του, *L'Orthopedie*, στο Παρίσι. Το

βιβλίο μεταφράστηκε στα αγγλικά το 1743 ως *Orthopaedia* ενώ είχε ήδη κυκλοφορήσει στις Βρυξέλλες το 1742 και ακολούθησε η μετάφρασή του στο Βερολίνο, το 1744 (17). Απευθυνόμενο περισσότερο στους κηδεμόνες παιδιών αναπήρων κυρίως από πολιομυελίτιδα και νευρολογικές παραλύσεις παρά στους ασθενείς με πολεμικά τραύματα και την ιατρική κοινότητα, το βιβλίο αυτό με καλλιτεχνικά κεφάλαια παρουσίαζε τη θεωρία της ανθρώπινης ανατομίας, της σκελετικής δομής και της ανάπτυξης, τις μεθόδους πρόληψης των παραμορφώσεων του κορμού και της σπονδυλικής στήλης αλλά και τη διόρθωση δυσμορφιών ενώ παράλληλα έδινε και οδηγίες για φυσικοθεραπεία.



Εικόνα 9. Ο *Nicholas Andry* με το αντίτυπο της *L'Orthopédie*. Εκτός από την ιατρική, ο κύριος αντίκτυπος του βιβλίου προέρχεται από τη χαρακτηριστική (γκραβούρα) στην προμετωπίδα του βιβλίου, η οποία δείχνει μια ευθεία ράβδο δεμένη σε ένα στραβό δενδρύλλιο. Μια απλουστευμένη έκδοση της απεικόνισης αυτής εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ως διεθνές σύμβολο για την Ορθοπαιδική, από πολλούς σχετικούς οργανισμούς, παγκοσμίως.

Ο φιλέλληνας *Andry*²⁰ εξηγεί στο βιβλίο ότι εμπνεύστηκε τον τίτλο του από δύο ελληνικές λέξεις, τις «*Orthos*» που σημαίνει ευθύς, χωρίς παραμόρφωση και της «*Pais*» (παιδί). Από αυτές τις δύο λέξεις συνθέτει την λέξη *Orthopaedia* (Ορθοπαιδική) για να εκφράσει σε ένα «όρο», το σχεδιασμό που προτείνει για να διδάξει τις διαφορετικές μεθόδους για την πρόληψη και τη διόρθωση δυσμορφιών των παιδιών. Αν και το βιβλίο διαβάστηκε εκτενώς στην περίοδο εκείνη, η κύρια με διάρκεια έως σήμερα, επιρροή του στην Ιατρική, ήταν ο τίτλος του. Έγινε το όνομα του ιατρικού πεδίου, που συνδέεται με σκελετικούς και περικείμενους τραυματισμούς και παθήσεις καθώς και τα σύμβολα του βιβλίου του αποτέλεσαν το έμβλημα πολλών οργανισμών ορθοπαιδικής παγκοσμίως (Εικόνα 10).

²⁰Το 1700 έγραψε το πρώτο του βιβλίο που του χάρισε τον τίτλο του «Πατέρα της Παρασιτολογίας». Το 1697 υπερασπίστηκε τη διατριβή του : Η σχέση στη διαχείριση των νοσημάτων μεταξύ της ευτυχίας του γιατρού και την υπακοή του ασθενούς (The Relationship in the Management of Diseases Between the Happiness of the Doctor and the Obedience of the Patient).



Εικόνα 10. Το Λογότυπο της Αμερικανικής Ακαδημίας Ορθοπαιδικών Χειρουργών (αριστερά) καθώς και το λογότυπο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματιολογίας (ΕΕΧΟΤ).

Στην Ελλάδα μέχρι τις αρχές του 20ου αιώνα χρησιμοποιούνταν η γραφή «Ορθοπαιδική», στην συνέχεια όμως επικράτησε η γραφή «Ορθοπεδική», προσπαθώντας να ανταποκριθεί ευρύτερα στο επιστημονικό αντικείμενο της ειδικότητας και συνδυάζοντας τους όρους «Ορθόν» και «Πέδος». Εξαιρετικά ενδιαφέροντα είναι τα επιχειρήματα των δύο διαφορετικών επιρροών που υποστηρίζουν τη διαφορετική ορθογραφία με (ε) ή (αι). Η εκδοχή «Ορθοπεδική» με (ε), κατά τον καθ. *Θεόδωρο Γαροφαλίδη* «να μαρτυρείται από το έτος 1898 εν Ελλάδι». Τα βιβλία Ορθοπεδικής των καθ. *Θεοδ. Γαροφαλίδη*, *Γεώργιου Χαρτοφυλακίδη* και *Παναγιώτη Συμεωνίδη* είχαν στον τίτλο, τη λέξη «Ορθοπεδική». Στην ξένη βιβλιογραφία υπήρχαν και υπάρχουν ακόμα δύο γραφές. Το έτος 1995 μετά από ερωτήματα ξένων καθηγητών στον Έλληνα καθηγητή *Παναγιώτη Σουκάκο*, σχετικά με τη σωστή ορθογραφία της λέξης στις ξένες γλώσσες, εκείνος μετέφερε το ερώτημα διά της Ελληνικής Εταιρείας Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματιολογίας (ΕΕΧΟΤ) σε τρεις καθηγητές γλωσσολογίας (*Μπαμπινιώτη*, *Πετρούνια* και *Χρηστίδη*). Εκείνοι γνωμοδότησαν ότι πλέον σωστό είναι το *ae* παρά το *e*, αλλά πρακτικά είναι σωστές αμφότερες οι γραφές. Έτσι το θέμα τέθηκε σε ψηφοφορία στη Γενική Συνέλευση της ΕΕΧΟΤ όπου υπερψηφίστηκε η γραφή «Ορθοπαιδική», το 1997²¹.

Οι ρίζες της Ορθοπαιδικής χάνονται στα βάθη της ιστορίας της Ελληνικής Ιατρικής με τον *Ιπποκράτη*, τον *Ασκληπιό* και το *Γαληνό* (Εικόνα 11). Ο *Ιπποκράτης* πρώτος περιγράφει στα βιβλία του «*Περί αγρών*» και «*Περί άρθρων*», θέματα Ορθοπαιδικού και Τραυματιολογικού

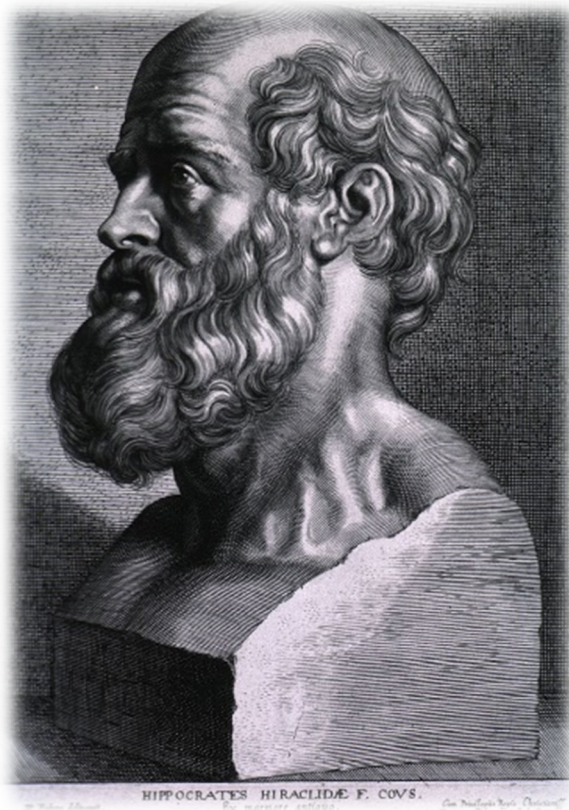
²¹<http://eexot.gr>, Accessed April 12th 2020

ενδιαφέροντος. Συνεχιστές του θεωρούνται ο Γαληνός, τον 2ο μ.Χ. αι. και κατόπιν ο *Παύλος ο Αιγινήτης* (625-690 μ.Χ.).



Εικόνα 11. Αναθηματικό ανάγλυφο από το Ασκληπιείο του Πειραιά, περ. 400 π.Χ.

Ο Ιπποκράτης (Κως, 460 π.Χ.-Λάρισα, 377 π.Χ) (Εικόνα 12), πρώτος επίσης θέτει τις επιστημονικές βάσεις της Ιατρικής. Όντας θεμελιωτής της ιατρικής φιλοσοφίας, της βιοηθικής, της ηθικής δεοντολογίας και στηριζόμενος στην παρατήρηση και τη λογική, βάζει τις βάσεις της εξειδικευμένης Ιατρικής, της Παθολογίας («Ιπποκράτειο προσωπείο» ασθενών με στρεπτοκοκκική περιτονίτιδα), της Χειρουργικής, της Ορθοπαιδικής-Τραυματολογίας (Ιπποκράτειος ανάταξη της εξάρθρωσης του ώμου) και της επιδεσμολογίας (οι κανόνες της οποίας έχουν άμεση εφαρμογή στην σημερινή Ορθοπαιδική). Το 12^ο και το 13^ο αιώνα, ιδρύονται τα πρώτα ευρωπαϊκά πανεπιστήμια κι αρχίζει η μελέτη της ανατομίας του ανθρώπου και η διεύρυνση των επιστημονικών δεδομένων ώσπου το 16^ο αιώνα έρχεται ο περίφημος Γάλλος χειρουργός Αμβρόσιος Παρέ, καθώς κι άλλοι ονομαστοί επιστήμονες που συμβάλλουν στην εξέλιξη και την πρόοδό της.



Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΣΤΩΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΕΣΤΩΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΕΣΤΩΝ ΥΓΙΕΑ ΚΑΙ ΕΣΤΩΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ Ε' ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΥΣ ΤΗΝ ΜΑΡΤΥΡΙΑ ΤΟΥΣ, ΝΑ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΟΥ ΟΡΚΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΑΥΤΩΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΣΚΕ ΑΥΤΗ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΙΕΘ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΜΟΙΡΑΣΤΩ ΜΑΖΙ ΤΟΥΣ ΤΑ ΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΑ ΧΗΜΑΤΑ ΜΟΥ ΑΝ ΕΧΕΙ ΑΝΔΡΗ ΦΡΟΝΤΙΔΕ. ΝΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥΣ ΕΚΟΥΣ ΜΕ Τ' ΑΔΕΛΦΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗ ΚΑΙ ΕΥΜΒΟΛΑΙΟ ΚΑΙ ΝΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΜΕ ΠΑΡΑΓΕΛΚΕ, ΟΔΗΓΕ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΟΛΗ ΤΗΝ ΥΠΟΛΟΙΠΗ ΓΝΩΣΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΕΚΕΙΝΟΥ ΠΟΥ ΜΕ ΔΙΔΑΣΚΕ ΚΑΙ ΕΣΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΚΑΝΕΙ ΤΡΑΠΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΚΑΙ Ε' ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΡΚΙΣΘΕΙ ΕΣΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΟΜΟ ΚΑΙ ΕΕ ΚΑΝΕΝΑΝ ΑΛΛΟ ΚΑΙ ΝΑ ΦΕΡΑΨΩ ΤΟΥΣ ΠΡΑΞΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΧΩΡΙΣ ΠΟΤΕ, ΕΚΟΥΣΙΩΣ, ΝΑ ΤΟΥΣ ΒΛΑΨΩ Ή ΝΑ ΤΟΥΣ ΑΔΙΚΗΣΩ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΕΣΤΩ ΚΙ ΑΝ ΜΟΥ ΤΟ ΖΗΤΗΣΕΙ, ΦΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, ΟΥΤΕ ΝΑ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ ΟΜΟΙΩΣ, ΝΑ ΜΗ ΔΩΣΩ ΠΟΤΕ ΕΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΓΙΑ Ν' ΑΠΘΑΛΕΙ. ΝΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΔΕ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ ΚΑΘΑΡΗ ΚΑΙ ΔΙΝΗ. ΚΑΙ ΝΑ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΗΣΩ ΠΡΑΞΟΝΤΕΣ ΑΠΟ ΛΗΘΟΥΣ ΑΛΛΑ Ν' ΑΦΗΣΩ ΤΗΝ ΠΡΑΞΗ ΑΥΤΗ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΘΕΔΙΚΟΥΣ. ΚΑΙ Ε' ΟΠΟΙΑ ΕΠΙΤΙΑ ΚΙ ΑΝ ΜΠΩ, ΝΑ ΜΠΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΠΡΑΞΟΝΤΩΝ ΑΠΟΦΥΓΟΝΤΑΣ ΚΑΘΕ ΕΚΟΥΣΙΑ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΚΑΘΕ ΓΕΝΕΤΗΣΙΑ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΔΡΕΣ, ΕΛΕΥΘΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΔΟΥΛΟΥΣ. ΚΑΙ ΟΤΙ ΔΩ Ή ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΕΚΗΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ ΜΟΥ, Ή ΚΥ' ΕΚΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, ΠΟΥ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΩ, ΝΑ ΕΙΣΠΡΗΣΩ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΜΥΣΤΙΚΟ. ΑΝ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΤΗΡΗΣΩ ΠΙΣΤΑ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΑΦΕΤΗΣΩ, ΕΙΘΕ Ν' ΑΠΟΛΔΩΣΩ ΓΙΑ ΠΑΝΤΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΑΦΕΤΗΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΝΑ ΥΠΟΣΤΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΑΠΟ ΑΥΤΑ.

Εικόνα 12. Ο Ιπποκράτης σε εγχάραξη του Π. Π. Ρούμπενς (1638) (αριστερά από την National Library of Medicine) και ο Όρκος του Ιπποκράτους (δεξιά).

Η γενική νάρκωση των ασθενών, η αντισηψία, η ανακάλυψη των ακτίνων X απ' τον Ρέντγκεν, το 1895 φέρνουν επανάσταση στην ιατρική επιστήμη κι είναι απ' τις πιο πολύτιμες ανακαλύψεις του 19ου αιώνα. Οι ακτίνες X επιτρέπουν στους επιστήμονες να μελετούν τις παθήσεις των οστών και μετά να κάνουν εγχειρήσεις καταγμάτων, εξάρθρωμάτων και συμβάλλουν στην έκτοτε αλματώδη πρόοδο. Στην Ελλάδα η γένεση της Ορθοπαιδικής και η ανεξαρτητοποίηση της από τη γενική χειρουργική αρχίζει το έτος 1925 με την έδρα Ορθοπαιδικής στο Πανεπιστήμιο Αθηνών και πρωτοπόρο τον *Ιωάννη Χρυσοσπάθη* (1873-1938) ο οποίος ήταν ο πρώτος καθηγητής Ορθοπαιδικής στην Ελλάδα²². Το 1947 έρχεται η αναγνώριση της από το υπουργείο ως ανεξάρτητης ειδικότητας και η πλήρης αποκοπή της από την Γενική Χειρουργική, χρονιά που ιδρύθηκε και η Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ). Ακολουθεί το 1983, το Κολλέγιο ελλήνων ορθοπαιδικών και πλήθος επιστημονικών εταιρειών. Χάρης στη ραγδαία εξέλιξη της επιστημονικής έρευνας και της τεχνολογίας, η Ορθοπαιδική απέκτησε τεράστιο όγκο

²² <https://www.iatropedia.gr/eidiseis/740-synedrio-tis-ellinikis-etaireias-cheiourgikis-orthopaidikis-kai-travmatologias/110548/>, Accessed April 12th 2020

γνώσεων και όντας ιατρική ειδικότητα που ασχολείται σχεδόν με όλο το σώμα, ανεπισημως διαιρείται σε υποειδικότητες πλέον με τα εξής αντικείμενα:

- Ορθοπαιδική Χειρουργική της Σπονδυλικής στήλης
- Ορθοπαιδική Χειρουργική των Παίδων (Παιδοορθοπαιδική)
- Ορθοπαιδική Χειρουργική Άκρας Χειρός (Μικροχειρουργική)
- Ορθοπαιδική Χειρουργική Ωμου
- Ορθοπαιδική Χειρουργική Αγκώνος
- Ορθοπαιδική Χειρουργική Ισχίου
- Ορθοπαιδική Χειρουργική Γόνατος
- Ορθοπαιδική Χειρουργική Ποδοκνημικής και Ποδός
- Αρθροσκοπική Χειρουργική
- Ορθοπαιδική των Μεταβολικών Νοσημάτων
- Ορθοπαιδική Νευρολογία
- Ορθοπαιδική Χειρουργική των Μυοσκελετικών Όγκων
- Ορθοπαιδική Χειρουργική με εφαρμογές Πληροφορικής και Ρομποτικής
- Ορθοπαιδική Τεχνολογία Εμφυτευμάτων, ορθοπαιδικών προθέσεων και εξωσκελετικών αναπηριών.
- Ορθοπαιδική Εργονομία συσκευών, επίπλων, εργαλείων και κατασκευών.

1.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Ως Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών (ΜΝΟ) ορίζουμε ένα ευρύ σύνολο κλινικών νοσολογικών οντοτήτων με κοινό χαρακτηριστικό τους, τις ποικίλες (σε φυσιολογία, αίτια, δυνατότητα θεραπευτικής αντιμετώπισης, σοβαρότητα επιπτώσεων) διαταραχές του μεταβολισμού του οστίτη ιστού, με κλινικές συνέπειες στην απόκλιση από την υγιή σύσταση, δομή, αρχιτεκτονική, μικροαρχιτεκτονική και λειτουργία των κυττάρων του. Επηρεάζουν το σύνολο σχεδόν του πληθυσμού σε διαφορετικές φάσεις της ζωής.

Ο Fowler το 1986, προσδίδει τον ορισμό: ΜΝΟ είναι ένα νόσημα που προκαλείται από διατροφική ή οικογενή «κακή διαχείριση» και που χαρακτηρίζεται από μεταβολικές διαταραχές που επηρεάζουν την μορφολογία και την λειτουργία των οστών.

Η Ονοματολογία και η Ταξινόμησή τους αποτελεί σύνθετο έργο όπως είναι εμφανές καταρχάς στους πίνακες του Παραρτήματος Ι, που υιοθετήθηκαν από το εκπαιδευτική ύλη

του ΜΠΣ «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών²³.

Η συνθετότητα του ζητήματος της Ταξινόμησης φαίνεται και στην προσπάθεια που χρειάστηκε να καταβληθεί, το 2015, από διεθνώς καταξιωμένους επιστήμονες 17 ερευνητικών κέντρων που αποτέλεσαν την Ομάδα Εργασίας για τα σπάνια Σκελετικά νοσήματα υπό την αιγίδα της του Διεθνούς Οργανισμού Οστεοπόρωσης. Συμπεριέλαβε 116 OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) φαινοτύπους με 86 επηρεασμένα γονίδια. Από την Ελλάδα, ο Ομότιμος καθηγητής Γ. Λυρίτης συμμετείχε εκ μέρους του Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων του Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ» της Ιατρικής Σχολής του Ε.Κ.Π.Α (18).

Το Ερευνητικό Εργαστήριο²³ με αξιόλογη και συνεχή δράση από το 1979 (επισήμως, ενώ είχε ήδη μια ιστορία σχεδόν 10 ετών), έχει εδραιώσει την παρουσία του στην Ιατρική Επιστημονική κοινότητα τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό αποτελώντας πλέον κέντρο αναφοράς τόσο στα μεταβολικά νοσήματα των οστών, με ιδιαίτερη έμφαση στην οστεοπόρωση όσο και στις παθήσεις των αρθρώσεων με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην οστεοαρθρίτιδα και τον αρθρικό χόνδρο.

Η παράλληλη δράση του με την Ελληνική Εταιρεία Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)²⁴, το Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛΙΟΣ)²⁵, τον Σύλλογο Υποστήριξης Ασθενών με Οστεοπόρωση και Οστεοαρθρίτιδα (η «Πεταλούδα»)²⁶ και τη Διεθνή Εταιρεία Μυοσκελετικών και Νευρωνικών Αλληλεπιδράσεων (ISMNI)²⁷ συνδυάζεται με τη συμμετοχή του σε δημοσιεύσεις επιστημονικών άρθρων στα έντυπα των ανωτέρω οργανισμών, «Οστούν», «Σκελετική Υγεία», «Ζω Καλύτερα» αλλά και στο διεθνές περιοδικό “Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions” (JMNI). Η Ονοματολογία των ΜΝΟ, προκύπτει συνήθως από την κλινική, ανατομική ή ιστολογική εικόνα των ασθενών που πλήττονται ή προς τιμήν κάποιων, ασχολούμενων με αυτές, επιφανών επιστημόνων.

Έτσι η Οστεοπόρωση, με ονομασία που παραπέμπει σαφώς στην παθολογία της νόσου, εμφανίζεται ως όρος στην ιατρική βάση δεδομένων Pubmed, το 1841, από την British and

²³<https://lrms.gr/>, Accessed April 12th 2020

²⁴<http://www.eemmo.gr>, Accessed April 12th 2020

²⁵<https://www.heliost.gr>, Accessed April 12th 2020

²⁶<https://osteocare.gr>, Accessed April 12th 2020

²⁷<http://www.ismni.org/jmni/index.php>, Accessed April 12th 2020

Foreign Medical Review του Ιουλίου της ίδιας χρονιάς (19) (Εικόνα 13). Εκεί σε ένα υπέροχο άρθρο του 1839, από τον Γερμανό *A. Richter*, που εκδόθηκε στο Βερολίνο με τίτλο: «*The Organic Diseases of the Bone*», αναλύονται όροι (ανάμεσα σε άλλους) όπως: Οστεοπόρωση, Οστεοψαθρότητα, Οστεοσκλήρυνση. Η πρώτη, όμως, αναφορά στα βιβλιογραφικά δεδομένα, γίνεται 7 χρόνια πριν. Το 1833, ο Γάλλος παθολόγος *Jean Martin Lobstein*, στο έργο του «*Traité d'anatomie Pathologique*» παρουσιάζει τον όρο «*Osteoporose*» (όπως και τον όρο «*Osteopsathyrose*») ως σύνθεση των ελληνικών λέξεων «Οστούν», «Πόρος» και «Ψαθρότητα» (20).

CONTENTS OF No. XXIII.
OF THE
British and Foreign Medical Review.
JULY, 1841.

PART FIRST.—Analytical and Critical Reviews.

	PAGE
ART. I.—Principes généraux de Statistique Médicale, ou Développement des Règles qui doivent présider à son emploi. Par JULES GAVARRET	1
General Principles of Medical Statistics, or a Development of the Rules which ought to preside over the use of Numbers in Medical Investigations. By JULES GAVARRET.	
ART. II.—Recherches Anatomiques, Pathologiques et Thérapeutiques, sur la Maladie connue sous les noms de Fièvre Typhoïde, Putride, Adynamique, Ataxique, Billaire, Muqueuse, Gastro-entérite, Entérite Folliculaire, Dothinentérie, &c. comparée avec les Maladies aiguës les plus ordinaires. Par P. C. A. LOUIS	22
Anatomical, Pathological, and Therapeutical Researches on the Disease known by the names of Typhoid Fever, &c. By P. C. A. LOUIS.	
ART. III.—Observations on the Religious Delusions of Insane Persons, and on the Practicability, Safety, and Expediency of imparting to them Christian Instruction; with which are combined a copious practical Description and Illustration of all the principal Varieties of Mental Disease, and its appropriate Medical and Moral Treatment. By NATHANIEL BINGHAM	54
ART. IV.—A Treatise on the Nervous Diseases of Women; comprising an Enquiry into the Nature, Causes, and Treatment of Spinal and Hysterical Affections. By THOMAS LAYCOCK, M.D.	60
ART. V.—1. Traité Complet, Théorique et Pratique, des Maladies du Foie. Par AUG. BONNET	78
Complete Theoretical and Practical Treatise on Diseases of the Liver. By AUG. BONNET, M.D.	
2. A Practical Treatise on the Diseases of the Liver and Biliary Passages. By WILLIAM THOMSON, M.D.	ib.
3. The Madras Quarterly Medical Journal. Edited by SAMUEL ROGERS	ib.
ART. VI.—The Library of Medicine. Arranged and edited by ALEXANDER TWEEDE, M.D. F.R.S., &c.	92
ART. VII.—A Letter to Sir Benjamin Brodie, F.R.S., &c., containing a critical enquiry into his 'Lectures illustrative of certain Local Nervous Affections.' By WILLIAM GOODLAD, M.R.C.S., &c.	121
ART. VIII.—Researches, Physiological and Anatomical. By JOHN DAVY, M.D. F.R.S.	129
ART. IX.—The Anatomy of Suicide. By FORBES WINSTON	149
ART. X.—Die Organischen Knochen-Krankheiten. Ein Lehrbuch von Dr. A. L. RICHTER	154
The Organic Diseases of the Bones. A Manual by Dr. A. L. RICHTER.	
ART. XI.—The Sanative Influence of Climate; with an account of the best places of resort for Invalids in England, the South of Europe, &c. By Sir JAMES CLARK, Bart., M.D. F.R.S.	160
ART. XII.—De la Nécessité des Etudes Pratiques en Médecine Légale, &c. Par H. L. BAYARD	174
On the Necessity of Practical Instruction in Medical Jurisprudence. By Dr. BAYARD.	
ART. XIII.—1. Practical Observations on Distortions of the Spine, Chest, and Limbs; together with remarks on Paralytic and other Diseases connected	

Εικόνα 13. Εξώφυλλο του British and Foreign Medical Review (1841).

Ο όρος καθιερώθηκε βέβαια, στην Ιατρική Ορολογία, 100 σχεδόν χρόνια μετά, όταν το 1941, ο διάσημος ενδοκρινολόγος *Fuller Albright* (Εικόνα 14) όρισε ως Οστεοπόρωση τη «μειωμένη δημιουργία ενασβεστιωμένου οστού» (21). Το Εθνικό Αμερικανικό Ινστιτούτο Υγείας (NHI) δίδει τον επίσημο ορισμό ως «μια κατάσταση υγείας όπου η οστική μάζα ελαττώνεται, αυξάνοντας την ευπάθεια κι επιρρέπεια των οστών σε κατάγματα» (22-24). Στο

ίδιο πνεύμα, σε άρθρο των Γ. Λυρίτη, Σ. Ρίζου, το 2016, με τίτλο “*A revision in the definition of osteoporosis*”, δίδεται και αναλύεται ο ορισμός: “*Osteoporosis is an increased risk of an occurrence of unjustified fractures accompanied by internal bone problems and external factors*” (20).

Μεγάλες μορφές, στο πέρασμα του χρόνου, ασχολήθηκαν με το ευρύτερο πεδίο όλων των νοσημάτων (πέραν της Οστεοπόρωσης) που συσχετίζονται με τον μεταβολισμό του Οστού και που σαφώς η πλήρης χαρτογράφηση και οι επιπτώσεις τους επεκτείνονται πολύ πέραν των οστικών κυττάρων. Σε σχετική ομιλία του Καθηγητού Γ. Λυρίτη στο Διεθνές Κοινό Συνέδριο (Joint Meeting) της EEMMO και της Ολλανδικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού Ασβεστίου και Οστών, τον Οκτώβριο του 2019, που αποτέλεσε μια, με επιστημονικό «σκεπτικισμό», ιστορική αναδρομή στην πορεία της Οστεοπόρωσης ως κύριας εκπροσώπου των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών, τονίστηκε η συμβολή μεγάλων μορφών όπως ο Χάρολντ Φροστ (Εικόνα 14) που με την Θεωρία του Μηχανοστάτη καθόρισε την εξέλιξη της Γνώσης στον συγκεκριμένο τομέα (25, 26).

Εκεί προτάθηκε και η διεύρυνση του ορισμού ως κλινικού συνδρόμου: “*Osteoporosis is a clinical syndrome where there is an increased risk of an occurrence of unjustified fractures related to abnormal internal bone factors and external causes*”. Φυσικά, οφείλουμε να διαχωρίζουμε τα ΜΝΟ από το μεγάλο επίσης σύνολο των σκελετικών δυσπλασιών (με γενικευμένη διαταραχή οστίτη και χόνδρινου ιστού), με πολλές από τις οποίες συχνά επικαλύπτονται. Η αιτιολογία των σκελετικών δυσπλασιών κατά κανόνα αναφέρεται σε γενετική μεταβίβαση της πρωταρχικής διαφοροποίησης από το αποδεκτό ως φυσιολογικό εύρος, που στη συνέχεια προκαλεί αποκλίσεις στα εμπλεκόμενα κύτταρα ή τον τρόπο επικοινωνίας τους, με αποτέλεσμα την «ενορχήστρωση» διαδικασιών που επιφέρουν παθολογία ποικίλων μορφών, δύσκολων στην διαφορική τους διάγνωση.

Στο Παράρτημα II γίνεται μια απόπειρα διασαφήνισης της ένταξης των ΜΝΟ και των σκελετικών δυσπλασιών στο ευρύτερο πλαίσιο των συστηματικών διαταραχών με κρανιοπροσωπικά ευρήματα (41). Στο ευρύτερο αλλά συσχετιζόμενο σε πολλά σημεία, πλαίσιο αυτό εντάσσονται:

- Μη νεοπλασματικές Αιματολογικές Νόσοι και * Νεοπλασματικές Αιματολογικές Διαδικασίες
- Ενδοκρινολογικές & Μεταβολικές Παθήσεις
- Οστικές Δυσπλασίες

- Νόσοι συσχετιζόμενες με φαρμακευτική αγωγή
- Φλεγμονώδους Αιτιολογίας Νόσοι

Τα πιο συναφή, εκ των ανωτέρω, με τα ΜΝΟ θα αναφερθούν στο 4^ο κεφάλαιο, μελέτης των σχέσεων των ΜΝΟ με την κρανιοπροσωπική υγεία., ενώ τα φλεγμονώδους αιτιολογίας και κάποια από τα υπόλοιπα θα απασχολήσουν και το 6^ο κεφάλαιο, στις ενότητες της Ρευματολογίας, της Αιματολογίας, της Ογκολογίας και της Ανοσολογίας.



Εικόνα 14. *J. M. Lobstein* (Αριστερά), *Fuller Albright* (κέντρο), *H. Frost* (δεξιά).



«Οι Πρεσβευτές» του Χανς Χόλμπαϊν του νεότερου, έργο το 1533, Εθνική Πινακοθήκη του Λονδίνου (αριστερά). Σε αναμορφική προοπτική, το κρανίο όπως αποκαλύπτεται, κοιτώντας το έργο από κάτω αριστερά ή πάνω δεξιά (δεξιά)²⁸.

2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ

Στο διάσημο έργο του 1533, «Οι Πρεσβευτές» εάν ο παρατηρητής μείνει στην πρώτη εντύπωση και δεν αφιερώσει το χρόνο του και το βλέμμα του σε όλες τις οπτικές γωνίες ενατένισης του έργου, χάνει το πιο ουσιαστικό ίσως νόημα και μήνυμα του νεότερου Χανς Χόλμπαϊν, όπως αυτό οπτικοποιείται στο (με αναμορφική προοπτική) κρανίο στο κέντρο. Ανάλογη «μη ολοκληρωμένη» εικόνα έχουμε για την Ιατρική, εάν παραλείψουμε την μελέτη της μέσα από το πρίσμα της Βιολογίας που μπορεί να καθοδηγήσει και τον ερευνητή αλλά και τον κλινικό στην πορεία κατανόησης και ενασχόλησης με την διαρκώς εξελισσόμενη, στην πορεία της ζωής, κρανιοπροσωπική μορφολογία, συνδυάζοντας Επιστήμη και Εμπειρισμό^{29,30}.

Χαρακτηριστικό π.χ. είναι το άρθρο “*Science versus empiricism*” του *J. Mew* (27), το οποίο μάλιστα ξεσήκωσε θυελλώδεις συζητήσεις για την δυνατότητα τροποποίησης της αυτόνομης οστικής σκελετικής ανάπτυξης του σπλαχνικού κρανίου και των γνάθων με

²⁸www.nationalgallery.org.uk/paintings/hans-holbein-the-younger-the-ambassadors, Accessed April 12th 2020

²⁹<https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/PHIL1929>, Accessed April 12th 2020

³⁰<https://en.wikipedia.org/wiki/Empiricism>, Accessed April 12th 2020

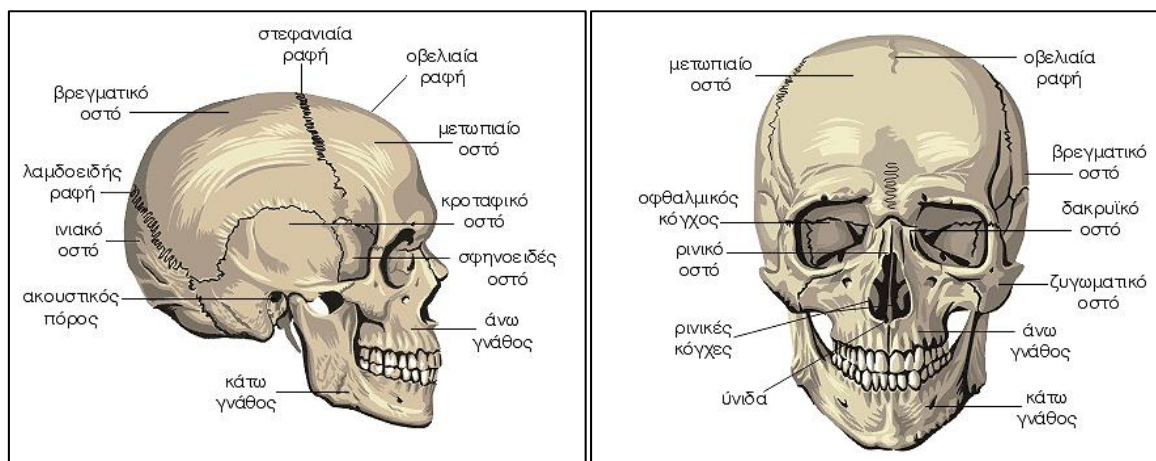
ορθοδοντική παρέμβαση. Η Κρανιοπροσωπική Βιολογία (Craniofacial Biology) όπως και η Βιολογία Στόματος (Oral Biology) ενώ μοιράζονται τις ίδιες βασικές αρχές με τη Γενική Βιολογία, διεκδικούν την δική τους ξεχωριστή ταυτότητα λόγω κυρίως της εμβρυολογικής και εξελικτικής τους πορείας.

Είναι σημαντικό λοιπόν να εξετασθούν οι επιπτώσεις που μπορεί να έχουν αυτές οι διαφορές τόσο στην μεταφραστική, μεταγραφική έρευνα (και τις εφαρμογές της στην κρανιοπροσωπική χώρα) όσο και στην αμφίδρομη αξιοποίηση των ερευνητικών δεδομένων και εξελίξεων από την μια περιοχή στις άλλες, από το κρανίο δηλαδή στον υπόλοιπο σκελετό και το αντίστροφο.

2.1. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Το Οστό αποτελεί ένα αρχιτεκτονικά σύνθετο σύστημα που διαρκώς υπόκειται σε δομική και λειτουργική αναπροσαρμογή με στόχο την αναδιαμόρφωση και την επιδιόρθωσή του. Το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης (Scanning Electron Microscope (SEM)), που πρωτοεισήχθη πριν 50 χρόνια (με την πρωτοποριακή έρευνα του *Boyd* και των συνεργατών του) (28), έχει συμβάλει καθοριστικά στο να προσεγγίσουμε την μικροαρχιτεκτονική και την παθοφυσιολογία του αλλά και την συμπεριφορά των ραγδαίως εξελισσομένων και ευρέως πια χρησιμοποιούμενων βιοϋλικών κι εμφυτευμάτων, που θα αναλυθούν και στο 5^ο κεφάλαιο καθώς η μελέτη τους αφορά μεν στην Ορθοπαιδική και την κρανιοπροσωπική Χειρουργική αλλά υπό το πρίσμα του οστικού Μεταβολισμού σε συνθήκες Υγείας και Νόσου, γενικότερα.

Ο σχηματισμός των οστών του κρανίου και του προσώπου είναι μία σύνθετη και πολύπλοκη διαδικασία κατά την ανάπτυξη του εμβρύου, ήδη από την περίοδο της γαστριδίωσης και του χάρτη προορισμού (που προσδιορίζει ποια όργανα προκύπτουν από τα διάφορα σημεία του γαστριδίου) (29-35). Σε όλα τα έμβρυα των σπονδυλωτών οργανισμών ο σκελετός αναπτύσσεται από τα φαρυγγικά τόξα. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας μεταναστεύουν στα βραγχιακά τόξα, αναπτυσσόμενα ακολούθως σε τμήματα του σκελετού (**Εικόνα 15**). Αν και έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στη γνώση της μορφογένεσης του κρανιοπροσωπικού ερειστικού και μυϊκού ιστού, μέχρι τώρα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο μηχανισμός. Η εμβάθυνση της γνώσης αυτής είναι εξαιρετικά σημαντική, αφού οι κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες αντιστοιχούν στο ένα τρίτο των συγγενών ανωμαλιών του ανθρώπου και σχετίζονται με το 10% του πληθυσμού (14, 36-39).



Εικόνα 15. Ο σκελετός της κεφαλής ή κρανίο, διαιρείται στο εγκεφαλικό ή κυρίως κρανίο και στο προσωπικό ή σπλαχνικό κρανίο. Τα οστά του εγκεφαλικού κρανίου είναι οκτώ: το μετωπιαίο, το ινιακό, το ηθμοειδές, το σφηνοειδές και τα διφυή (αριστερά και δεξιά): κροταφικό και βρεγματικό. Τα οστά του σπλαχνικού κρανίου είναι δεκατέσσερα, επτά οστά που σχηματίζουν την ρινική κάψα και επτά οστά που σχηματίζουν τις δύο γνάθους (άνω και κάτω). Τα οστά της ρινικής κάψας είναι οι δύο ρινικές κόγχες, τα δύο ρινικά οστά, τα δύο δακρυϊκά οστά και η ύνιδα. Τα οστά των γνάθων είναι δύο για την άνω γνάθο, τα δύο ζυγωματικά οστά, τα δύο υπερώια οστά και η κάτω γνάθος³¹.

Ο κρανιοπροσωπικός σκελετός είναι μοναδικός ως προς πολλά σημεία που τον καθιστούν διαφορετικό από τον υπόλοιπο σκελετό (40). Περιέχει καταρχήν διαφορετικών τύπων αρθρώσεις, όπου συμπεριλαμβάνονται οι ραφές (στεφαναία, οβελιαία, λαμδοειδής) και οι δύο κροταφογναθικές διαρθρώσεις (ΚΓΔ). Περικλείει, προστατευτικά, τον εγκέφαλο και πολλά άλλα ευαίσθητα ανατομικά στοιχεία, ενώ παράλληλα φέρει την οδοντοστοιχία και φιλοξενεί όλο το στοματογναθικό σύστημα με τις πολλαπλές λειτουργίες του. Αποτελεί ένα σύνθετο καταπληκτικό σύνολο ιστών με διαφορετική εμβρυολογική προέλευση από το μετακρανιακό οστικό σύνολο και δημιουργείται κυρίως από υμενογενή οστεογένεση (ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση), από όπου προκύπτουν και πολλές ιδιότητές του.

Ο κρανιοπροσωπικός σκελετός επίσης, είναι «διαχειρίσιμος» με την έννοια του ότι μπορεί να γίνει μετακίνηση των δοντιών, ορθοδοντικά με αποτέλεσμα να τροποποιούνται οι συγκλεισιακές δυνάμεις αλλά και να μεταλλάσσεται η εμφάνιση του προσώπου σε μια απόπειρα να εξασφαλίζουμε αρμονική και απρόσκοπτη λειτουργία αλλά και να προσεγγίσουμε τα αισθητικά πρότυπα ομορφιάς που αν και αλλάζουν ανά εποχές, εντούτοις έχουν διαχρονικές κοινές αρχές^{32,33}.

³¹<http://mde-didaktiki.biol.uoa.gr/mde9/papaioannou/kranio.html>, Accessed April 12th 2020

³²https://en.wikipedia.org/wiki/Divina_proportione, Accessed April 12th 2020

³³<http://users.sch.gr/theoj/etwin/fibonacci/xrisi.htm>, Accessed April 12th 2020

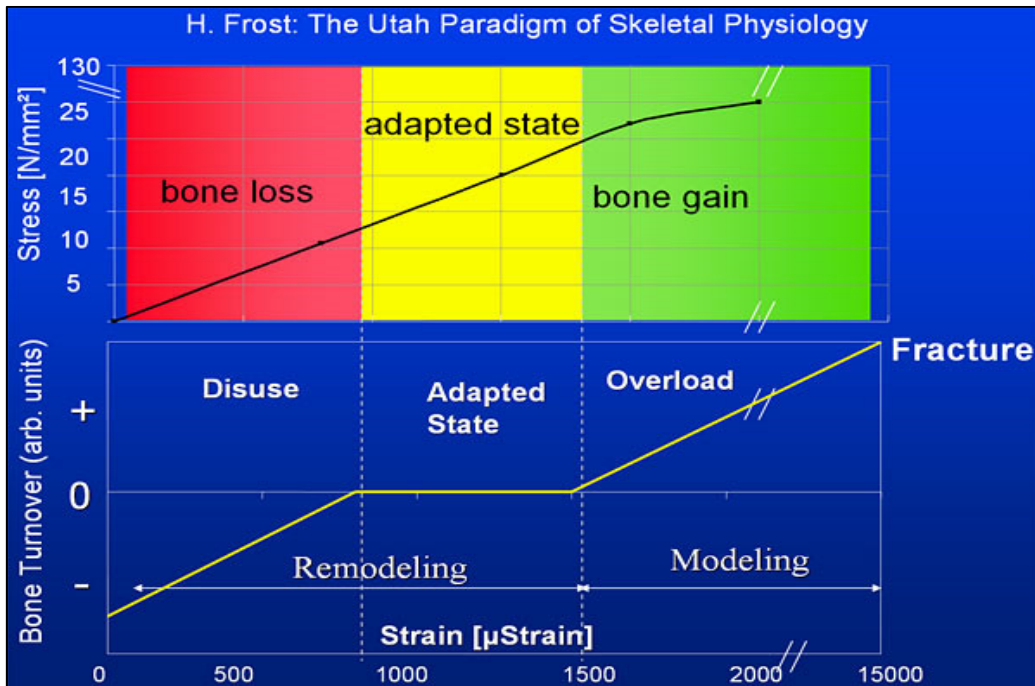
Καθώς πολλές από τις αρθρώσεις είναι μάλλον ινώδεις συνδεσμώνσεις (κρανιακές ραφές) και όχι χόνδρινες, είναι διαφορετικές οι βιολογικές αρχές που διέπουν την οστική ανταπόκριση στην άσκηση δυνάμεων από τα οστά ενδοχόνδρινης προέλευσης. Το γεγονός αυτό όπως είναι φυσικό, είναι ένα από το πλήθος των στοιχείων που διαφοροποιούν το κρανιακό από το μετακρανιακό μυοσκελετικό σύνολο.

2.1.1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Κατά την ανάλυση της σκελετικής φυσιολογίας, ο *H.M. Frost*, σε άρθρο του, το 2001, περιγράφοντας το μυοσκελετικό σύστημα των θηλαστικών, αναφέρει: «Ένα στρατήγημα κομψού σχεδιασμού καθορίζει την μηχανική αντοχή ενός οργάνου που έχει ως αποστολή να μεταφέρει φορτία δια βίου χωρίς να υπόκειται σε κατάγματα, να ραγίζει ή να φθίνει λειτουργικά» (41-50). Η χαρακτηριστική προσαρμοστική του ιδιότητα αναφέρεται σε δύο άξονες. Ο πρώτος άξονας αφορά στον γενετικά προκαθορισμένο νεογέννητο σκελετό με τα ανατομικά του χαρακτηριστικά και τις προκαθορισμένες βιολογικές του σχέσεις. κατά την περίοδο αυτή ήδη, όπως υποστηρίζουν οι *O'Rahilly & Muller* (51), η προγεννητική μυϊκή δραστηριότητα καθορίζει τον αυξητικό ρυθμό της κάτω γνάθου. Ο δεύτερος άξονας αφορά στις μετά τη γέννηση, προσαρμοστικές λειτουργίες στις μηχανικές και άλλες προκλήσεις που καθορίζουν το επίπεδο της οστικής ανταπόκρισης και της ακόλουθης μυοσκελετικής επιρροής και διαμόρφωσης τόσο σε επίπεδο ανατομίας, διαστάσεων, μικροαρχιτεκτονικής όσο και σε επίπεδο σύνθεσης, φυσιολογίας, νευρομυϊκής φυσιολογίας, λειτουργίας και παθολογίας. Πολύ εύστοχα ο *H. Frost*, στο συγκεκριμένο άρθρο (50), παροτρύνει για τη σωστή μελέτη των βιολογικών συστημάτων, να δίνουμε σημασία όχι μόνο στα ερωτήματα που διατυπώνονται αλλά και στην ερμηνεία που μπορεί να τους αποδίδουμε αυθαίρετα και στην μεγάλη σημασία που μπορεί να κρύβεται στις λεπτομέρειες (**Εικόνα 16**).

Η αλήθεια είναι πως, όπως τονίζουν οι *A. Κυργίδης* και συνεργάτες (52), ο κρανιοπροσωπικός σκελετός σε πρώτη ανάγνωση, δεν προσελκύει τόσο πολύ το ενδιαφέρον εξαιτίας της ελάχιστης πιθανότητας για κάταγμα σοβαρών συνεπειών. Κι αν ο σκελετός γενικότερα, στην πορεία του χρόνου, (aging skeleton) έχει προσελκύσει εκτενώς το ερευνητικό ενδιαφέρον, το κρανίο (aging cranium) παραμένει σχετικά «αχαρτογράφητο», ενώ οι περισσότερες αναφορές αφορούν μάλλον στα μαλακά μέρη και την αισθητική παρά στο οστικό υπόστρωμα για το οποίο επικρατούν οι ευρέως λανθασμένες εντυπώσεις πως μόνο αυξάνεται σε διαστάσεις, στο πέρασμα του χρόνου (53). Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει αυξηθεί κατακόρυφα με ιδιαίτερη έμφαση στις πραγματικές

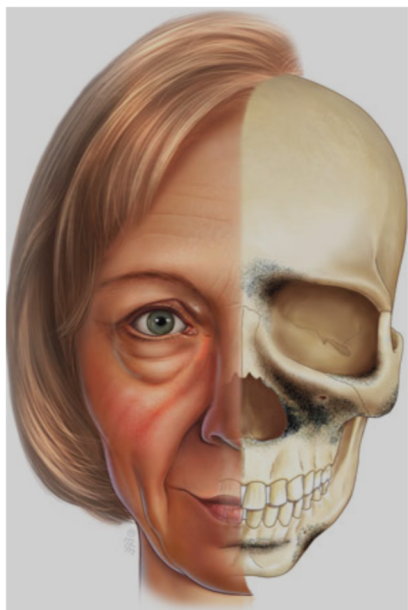
επιδράσεις της Γήρανσης στο κρανιακό σκελετικό υπόστρωμα με έμφαση μάλιστα, στις διαφορές των δύο φύλων (**Εικόνα 17**, **Εικόνα 18**) (54).



Εικόνα 16. The Utah Paradigm of Skeletal Physiology.



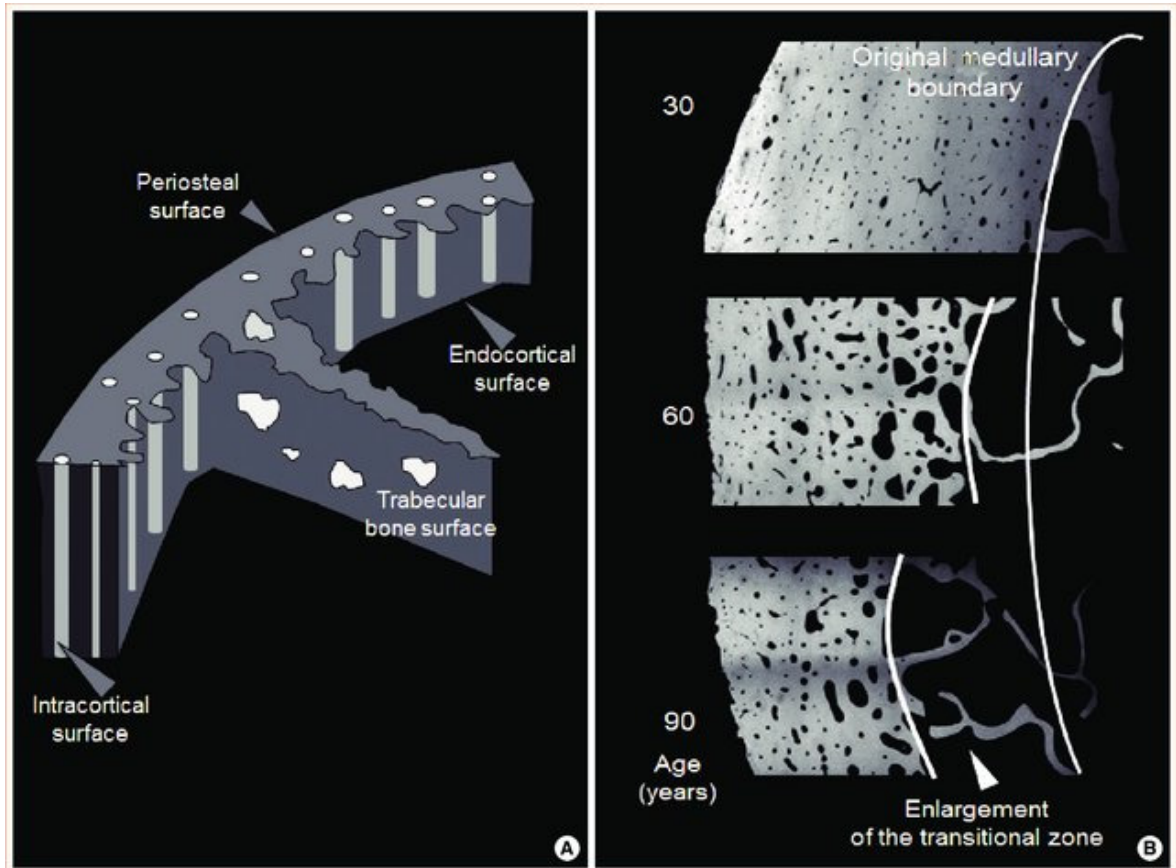
Εικόνα 17. Τα τόξα υποδεικνύουν τις περιοχές που είναι επιρρεπείς στην οστική απορρόφηση με την πάροδο του χρόνου (το μέγεθος των τόξων συσχετίζεται με το ποσοστό της απορρόφησης).



Εικόνα 18. Οι πιο σκούρες περιοχές είναι εκείνες με την μεγαλύτερη απώλεια οστού. Οι επιπτώσεις της Γήρανσης στην εμφάνιση αντιστοιχούν στις περιοχές των μαλακών μορίων που υποστηρίζονται από τις περιοχές της ελαττούμενης οστικής υποστήριξης.

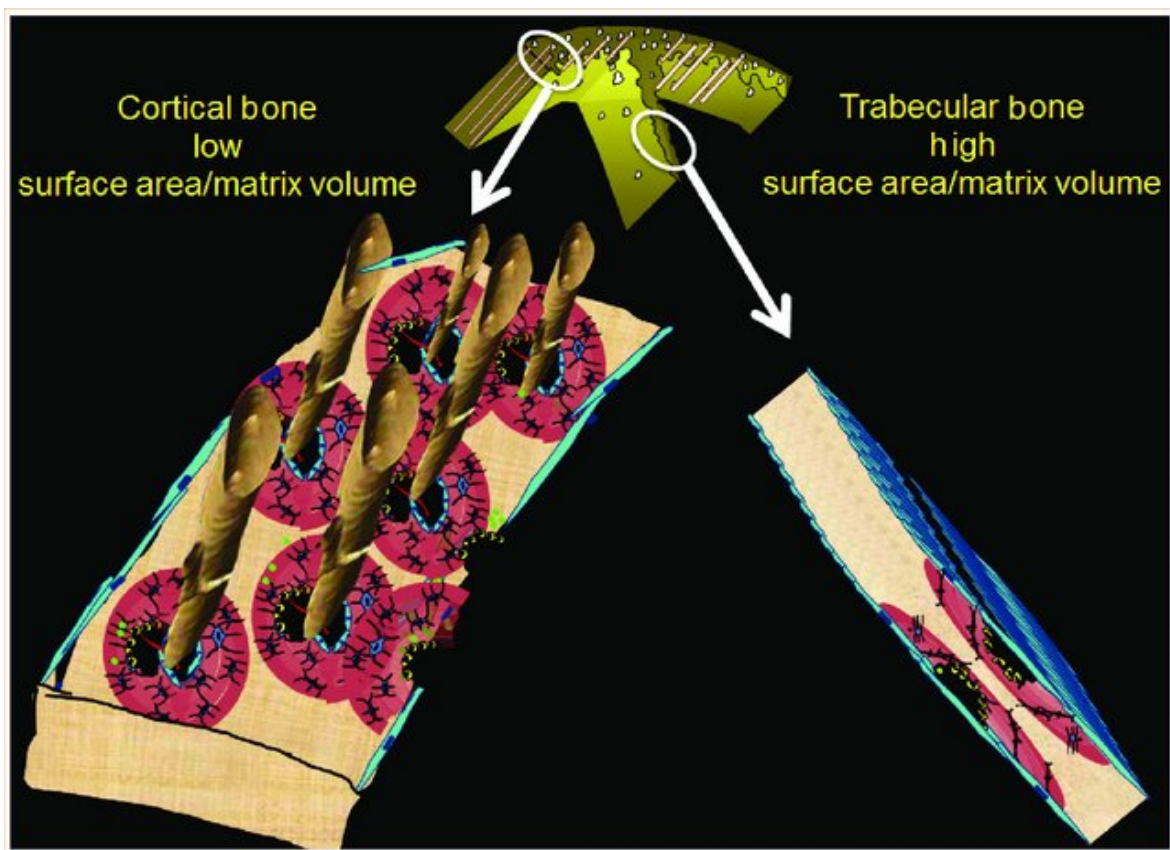
Είναι πολύ σημαντικό πως η πραγματική εικόνα περιλαμβάνει το περίοστεο που περιγράφουν εξαιρετικά, οι *D. B. Burrard* και *G. M. Guillot* στο άρθρο τους με τίτλο “*Almost invisible, often ignored: periosteum, the living lace of bone*” (Σχεδόν αόρατο, συχνά αγνοούμενο: Περίοστεο, η ζωντανή «δαντέλα» του οστού) (55).

Το περίοστεο παρέχει κύτταρα για την ανάπτυξη, την ωρίμανση, την προσαρμογή, την επιδιόρθωση των οστών δια βίου. Αποτελεί σημαντικό ιστό που συμβάλει καθοριστικά στην ομοιοστασία της σκελετικής υγείας αλλά και της γενικής ευεξίας με την προσαρμογή στις αναπτυξιακές, ορμονικές, μηχανικές προκλήσεις στις δεκαετίες που περνούν. Παρόλο που το περίοστεο γίνεται λεπτότερο και λιγότερο κυτταροβριθές με την πρόοδο της ηλικίας, διατηρεί την ιδιότητα να εναποθέτει φλοιώδες οστό. Παραμένει επίσης σε υψηλό βαθμό, «μηχανοευαίσθητο» (mechanosensitive) με τα κύτταρά του να είναι πιο ευαίσθητα ακόμα και από τα μεσεγχοματικά βλαστοκύτταρα. Όσο για τη ανταπόκρισή του στα ορμονικά ερεθίσματα, είναι σχετικά διαφορετική από αυτή των οστικών κυττάρων σε άλλες θέσεις (ενδοφλοιώδεις, σπογγώδεις, φλοιώδεις) (55, 56). Πιο συγκεκριμένα, κατά την διάρκεια της ανάπτυξης και της ωρίμανσης, η υποπεριοστική επιφάνεια του οστού ανταποκρίνεται ιδιαίτερα στην Αυξητική Ορμόνη (GH) και τον IGF-I ενώ ρόλο επίσης παίζουν περί την εφηβεία, τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα. Είναι πια καλά τεκμηριωμένο πως η μεταεμμηνόπαυσιακή ανεπάρκεια οιστρογόνων συνδέεται με την περιοστική εναπόθεση, ακόμη και αν δεν έχουν διευκρινιστεί ξεκάθαρα οι μηχανισμοί (**Εικόνα 19, Εικόνα 20**).



Εικόνα 19. Οι επιφάνειες του οστού. Απεικονίζονται: Α. Η Φλοιώδης μοίρα με τις «ενδοφλοιώδεις» (endocortical) και «διαφλοιώδεις» (intracortical) περιοχές. Β. Η Σπογγώδης (ή πορώδης) μοίρα καθώς και η διαφορετική μικροαρχιτεκτονική και χωροκατανομή τους στο πέρασμα του χρόνου (56).

Εξάλλου, η ανταπόκριση των περιοστικών κυττάρων στον IGF-I μπορεί να ερμηνεύει και την διεγερτική δράση της Παραθορμόνης (PTH) στην περιοστική οστική εναπόθεση (οστεοαναβολική δράση), στην οποία βασίζεται και ο σχεδιασμός πολλών φαρμακευτικών παρεμβάσεων. Η διαδικασία Γήρανσης του προσώπου συνταιριάζει μεταβολές στο δέρμα, το υποδόριο λίπος, το μυϊκό και το ερειστικό σκελετικό υπόστρωμα. Αναλόγως του ιστού που επηρεάζεται περισσότερο, γίνεται αισθητό το αισθητικό αποτέλεσμα και καθορίζεται η δυνατότητα επέμβασης προς επιδιόρθωση αυτού. Αυτό δεν είναι απλό και εύκολο καθώς ιδιαίτερα οι αλλαγές του οστικού υποστρώματος ακόμη και σήμερα, παραμένουν σχετικά αδιευκρίνιστες ως προς την αιτιολογία τους και την διαδικασία εξέλιξής τους.



Εικόνα 20. Απεικόνιση του Σπογγώδους Οστού, δεξιά και του Φλοιώδους Οστού, αριστερά, με τις εμφανείς διαφορές που μπορεί να δικαιολογούν την μικρότερη δυνατότητα του φλοιώδους για αναδιαμόρφωση (remodeling) (56).

Παρεμπιπτόντως, πάντα οφείλουμε γενικότερα, να θυμόμαστε θεμελιώδεις διαφορές στις βιολογικές αντιδράσεις των δύο φύλων, ανάμεσα στις οποίες, όπως αναφέρεται και στη βιβλιογραφία (29), τα αυξημένα επίπεδα νοραδρεναλίνης στις γυναίκες πιθανόν, να προκαλούν μεγαλύτερη παραγωγή ελεύθερων ριζών κι έτσι λ.χ. εμφανίζονται πιο συχνά, πολλαπλά ανευρύσματα όμως όλα αυτά τα ζητήματα χρήζουν εκτενέστερης διερεύνησης.

Η Ιατρική Φύλου (Gender Medicine) εξάλλου, εξελίσσεται ραγδαία και προσφέρει σπουδαίες πληροφορίες χωρίς τις οποίες, καίρια σημεία μπορεί να διαφύγουν και να οδηγούμαστε σε λάθος συμπεράσματα (57, 58) ακόμη και σε παράγοντες όπως το Μικροβίωμα και την καθοριστική του σχέση με την οστική υγεία (59) και την ανοσολογική ανταπόκριση, γενικά (60).

2.1.2. ΑΡΧΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Κι ενώ οι βασικές αρχές της Βιολογίας του οστού θεωρείται πως είναι κοινές, εντούτοις υπάρχουν σημεία της σύγχρονης έρευνας που εξακολουθούν να εγείρουν προβληματισμό.

Το 1980 περίπου, απεδείχθη πως το κρανιακό οστό (μεμβρανώδους οστεοποίησης) διατηρεί τις διαστάσεις του σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από το οστό άλλων περιοχών όπως τα πλευρά ή η λαγόνιος ακρολοφία (ενδοχόνδρινης οστεοποίησης) (61). Ας δούμε λοιπόν τηλεγραφικά τις βασικές κοινές αρχές, ως το «Αλφάβητο» που θα χρησιμοποιήσουμε ακολούθως ώστε να αναλύσουμε και κατανοήσουμε τις διαφορές που μπορεί να είναι θεμελιώδους σημασίας για την Κρανιοπροσωπική περιοχή.

Ανήκει ο σκελετός ενός υγιούς ενήλικα στον ερειστικό (συνδετικό) ιστό που μαζί με τον επιθηλιακό, το νευρικό και το μυϊκό απαρτίζουν το σύνολο των ιστών και οργάνων του ανθρώπινου σώματος.

Βασικός διαχωρισμός του ερειστικού ιστού (με τα διαφόρων τύπων, κύτταρα και την μεσοκυττάρια, θεμελιώδη ουσία), γίνεται ως *χαλαρού στην επιδερμίδα, τον λιπώδη ιστό και το αίμα (όπου μεσοκυττάρια ουσία θεωρείται το πλάσμα) (62) και *πυκνού στους αρθρικούς συνδέσμους και τους τένοντες, τον χόνδρινο ιστό και τον οστίτη ιστό με τον οποίον κυρίως θα ασχοληθούμε.

Γενικά ο οστίτης ιστός συναντάται αποκλειστικά στα οστά και αποτελείται από εξαιρετικά σκληρή μεσοκυττάρια ουσία (η λέξη σκελετός προέρχεται από το αρχαιοελληνικό σκέλλω: στεγνώνω, ξηραίνω)^{34,35} ενώ ο χόνδρινος διαμορφώνει τους αρθρικούς χόνδρους, το πτερύγιο του αυτιού και τους μεσοσπονδύλιους δίσκους.

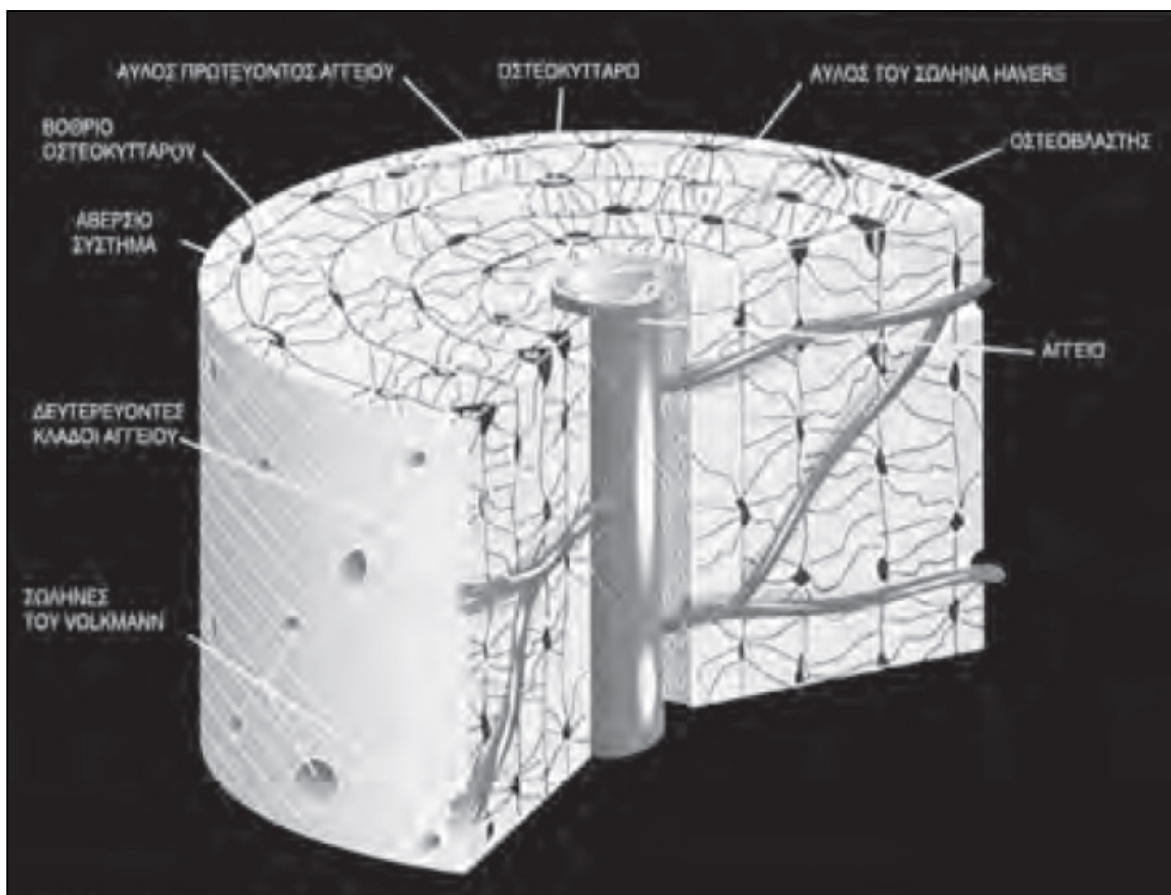
Δύο τύποι οστίτη ιστού συναντώνται, αναλόγως του σταδίου οστεογένεσης ή της οστικής ανακατασκευής: *ο Άναρχος (Ανώριμος, Δικτυωτός, Πρωτογενής) (63) που στους ενήλικες ανευρίσκεται μόνο σε περιοχές πώρωσης καταγμάτων ή στη Νόσο Paget και * ο Πεταλιώδης (Ωριμος, Δευτερογενής) που με την σειρά του διαχωρίζεται στην Σπογγώδη (Δοκιδώδη) μοίρα και στη Φλοιώδη (Συμπαγή) μοίρα.

Ενώ γενικά, ο σκελετός ενός ενήλικα αποτελείται συνολικά κατά 80% από φλοιώδες οστό και 20% από σπογγώδες, η κατά τόπους κατανομή τους παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση με την αναλογία σπογγώδους προς φλοιώδες να είναι λ.χ. στους σπονδύλους 75:25 ενώ στην κεφαλή του μηριαίου 5:95.

³⁴https://greek_greek.enacademic.com/154793/%CF%83%CE%BA%CE%AD%CE%BB%CE%BB, Accessed April 12th 2020

³⁵<https://www.visiblebody.com/learn/skeleton/types-of-bones>, Accessed April 12th 2020

Ζητώντας τα κοινά στοιχεία στην αρχιτεκτονική δόμηση των οστών, ανευρίσκουμε το περίστυο, όπως καλείται η ινοκολλαγονώδης στιβάδα που περιβάλλει το κάθε οστό, με την φλοιώδη μοίρα και την σπογγώδη μοίρα να ακολουθούν προς τα μέσα και να φιλοξενούν και το ενδόστυο που όντας στιβάδα οστεοπρογονικών κυττάρων επενδύει τους σωλήνες του *Havers* (τους οστεώνες του φλοιώδους οστού) (64) την εσωτερική επιφάνεια του φλοιώδους οστού και τις εξωτερικές επιφάνειες των οστικών δοκίδων (**Εικόνα 21**)^{36,37}.



Εικόνα 21. Αβέρσιο Σύστημα³⁷.

Havers λεγόταν εκείνος που πρώτος, το 1691, περιέγραψε την δομική μονάδα (οστεώνα) του φλοιώδους πεταλιώδους οστού, ως μια κυλινδρική δομή με συγκεντρικά ομόκεντρα πετάλια οστού που αποτελείται από τον κεντρικό σωλήνα του *Havers* με αγγεία, νεύρα, χαλαρό συνδετικό ιστό και στο τοίχωμά του, ορατά οστικά βοθρία με οστεοκύτταρα και

³⁶https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Clopton_Havers_Dissertation_01.jpg, Accessed April 12th 2020

³⁷https://en.wikipedia.org/wiki/Clopton_Havers, Accessed April 12th 2020

οστικά σωληνάρια (**Εικόνα 22**). Οι σωλήνες *Havers* επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω των σωλήνων *Volkman*.

Θα οφείλαμε εδώ να αναφέρουμε ότι κύριο δομικό στοιχείο του σπογγώδους οστού είναι οι οστεοδοκίδες που αποτελούν ένα πλέγμα υπεύθυνο για τη μηχανική αντοχή του οστού σε αντίθεση με την φλοιώδη μοίρα που ο κύριος ρόλος της είναι στην μηχανική αντοχή του.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο αριθμός των οστεώνων του φλοιώδους οστού κυμαίνεται στον υγιή ενήλικα στα 21×10^6 με συνολικό εμβαδό $E=3.5m^2$ ενώ ο αριθμός των οστικών μονάδων (δοκίδων ή κατά λιγότερους, οστεώνες επίσης) του σπογγώδους οστού στα 14×10^6 και συνολικό $E=7m^2$ (65).

Κολλαγόνο αποτελεί τις ίνες που συνδέουν το περίοστεο με την εξωτερική επιφάνεια του οστού και καλούνται ίνες του Sharpey. Το περίοστεο ήδη αναλύσαμε στην προηγούμενη ενότητα λόγω της κομβικής αλλά και συχνά υποτιμημένης του σημασίας.


Λόγω του ότι τα οστά του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος έχουν και εξωδερμική εμβρυϊκή προέλευση, έχουν και αρκετές διαφορετικές ιδιότητες σε σχέση με όλον σχεδόν τον υπόλοιπο σκελετό που προέρχεται από το μεσόδερμα. Διαφορές επίσης, προκύπτουν και από τον τύπο οστεοποίησής τους. Τα πλατιά οστά του κρανίου και του προσώπου, η κάτω γνάθος αλλά και η κλείδα σχηματίζονται με ενδομεμβρανώδη (υμενογενή) οστεογένεση (intramembranous osteogenesis or ossification). Η διαδικασία της οστεοποίησης δηλαδή, ξεκινά με την ανάπτυξη των οστών αυτών, ως μια πυκνωση μεσεγχυματικών κυττάρων. Στην πορεία εμφανίζονται αγγεία και τα μεσεγχυματικά κύτταρα αλλάζουν σχήμα, μεγεθύνονται και διαφοροποιούνται τελικά σε οστεοβλάστες και ξεκινά η σύνθεση και η έκκριση συστατικών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Με την πάροδο του χρόνου, οι οστεοβλάστες αρχίζουν να απομακρύνονται και αρχίζει η ασβεστοποίηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας ενώ μέρος των μεσεγχυματικών κυττάρων μετατρέπονται σε οστεοπρογονικά κύτταρα. Οι περιοχές του αναπτυσσόμενου οστού συγχωνεύονται και το οστό αποκτά μια σπογγώδη υφή. Στο συνδετικό ιστό που απομένει, διεισδύουν αναπτυσσόμενα αγγεία μέσω των οποίων αδιαφοροποίητα κυκλοφορούντα μεσεγχυματικά κύτταρα φτάνουν στο εσωτερικό του οστού, απ' όπου θα προκύψουν τα κύτταρα του μυελού των οστών.

INAUGURALIS
D. I.

RESPIRATIONE,

1677. A. J.
Pneum. Lib. I. Cap. VII.
Ex Auctoritate Magnifici Rectoris.

D. JOHANNIS MUNNICKS,
Reg. Ultravaic. Publici, magis et medicus quodam Academi
Medicæ Anatomæ & Chirurgiæ Auctoritate Ordinarij.
REGNI
Anglicani Licentiæ Medicinæ quondam & Alim
Franciscæ MEDICÆ & Chirurgiæ.
PRO GRADU DOCTORATUS,
Summi in MEDICINA Honoris &
Tributi in hunc ordinem,
Franciscæ eadem quondam
CLOPTON HAYZES, Londinensi.
M. D. C. LXXVII. Lond. Impensis, J. B. S.



TRAJECTI AD RHENUM,
Ex Officina FRANCISCI HALMA, Academicæ
Typographi Ordinarij, c. d. De Lucae

OSTEOLOGIA NOVA, OR SOME New OBSERVATIONS OF THE BONES, AND THE PARTS belonging to them, with the manner of their Accretion, and Nutrition, Communicated to the Royal Society in several Discourses.

- I. Of the Membrane, Nature, Constituent parts, and Internal Structure of the Bones.
- II. Of Accretion, and Nutrition, as also of the Affections of the Bones in the Rickets, and of Venereal Nodes.
- III. Of the Medulla, or Marrow.
- IV. Of the Mucilaginous Glands, with the Etiology or Explication of the Causes of a Rheumatism, and the Gout, and the manner how they are produced.

To which is added
A Fifth Discourse of the CARTILAGES.

By **CLOPTON HAVERS,** M. D.
Fellow of the Royal Society.

LONDON:
Printed for *Samuel Smith*, at the Princes Arms
in *St. Paul's Church-Yard*. 1691.

I N D E X.

The first Discourse of the Membrane, the Nature, Constituent Parts, and Internal Structure of the Bones. Read Aug. 7. and Octob. 23. 1689.

THE Introduction Pag. 1
Of the manner of Generation p. 6
Of the Periosteum p. 14
Of the Design of the Periosteum p. 25
Of the Nature of the Bones p. 30
Of the Constituent parts of a Bone p. 31
Of two sorts of Pores formed in the Bones for the dispensation of the Medullary Oil to their Substance p. 43
Of the Superficies of the Bones p. 49
Of the Pores of the Os Frontis, &c. p. 52
Of the passages of the Medullary Vessels into the Cavities of the Bones p. 57
Of the large Cavities, and Lattice-work of the Bones p. 60

of

T E E T H.

Although the Teeth are of the Classis of Bones, yet having some things particular, I shall give a distinct account of some few observations I have made of them, and they consist of two different parts of a diverse substance, the one is of the nature of a Stone, the other is truly bony.

The first may well be said to be Stone, when it has the hardness of Stones, the solidity of Flints themselves, so as in the same manner to resist the impressions of the Saw, and has besides something of a shining, or glittering brightness, as the hardest of Stones have, though after all it must be confest that it is often eaten away, and will be dissolved in *Aqua fortis*, which Flints will not; which, as it shews us how injurious strong acids are to this part, may direct us to the use of better means for whitening the Teeth, than Spirit, or Oil of Vitriol, or any thing of that nature. This I call the *Cortex* of a Tooth, and is plainly, and easily to be distinguished from the other part.

Εικόνα 22. Havers' thesis (A), *Osteologia nova, or some new Observations of the Bones, and the Parts belonging to them, with the manner of their Accretion and Nutrition* (1691) (B-D)³⁸.

³⁸https://en.wikipedia.org/wiki/Clopton_Havers, Accessed April 12th 2020

Με ενδομεμβρανώδη λοιπόν, οστεοποίηση σχηματίζονται τα οστά του προσώπικου και τα ανώτερα και πλευρικά τμήματα του εγκεφαλικού κρανίου αλλά τα οστά που περιβάλλουν τον εγκέφαλο (ινιακό, σφηνοειδές, ηθμοειδές και κροταφικό) παράγονται κυρίως με ενδοχόνδρια οστέωση. Με αυτόν τον τύπο ιστογένεσης αναπτύσσονται επίσης τα οστά των άκρων καθώς και τα οστά του αξονικού σκελετού. Εναρκτήριο γεγονός αυτού του τύπου ιστογένεσης είναι ο πολλαπλασιασμός και η συγκέντρωση μεσεγγυματικών κυττάρων, τα οποία αρχικά διαφοροποιούνται σε χονδροβλάστες και συνθέτουν ένα χόνδρινο μοντέλο από το οποίο τελικά θα προκύψει το οστό. Η διαδικασία δηλαδή, χωρίζεται σε δύο φάσεις με την πρώτη να έχει τα χαρακτηριστικά της ενδομεμβρανώδους οστεοποίησης.

Νέο οστό παράγεται ουσιαστικά σε όλη την διάρκεια της ζωής του οργανισμού πέρα από τις φάσεις της οστεογένεσης (modeling), όπου δημιουργείται το οστό, με τις διαδικασίες της πάρωσης (αποκατάστασης, αναμόρφωσης) μετά από τραυματισμούς, κατάγματα, τις φυσιολογικές μικροφθορές ή βλάβες αλλά και με την σημαντική ισόβια διαδικασία της Ανακατασκευής (Δευτερογενούς Οστεοποίησης ή Αναδιαμόρφωσης) των οστών (remodeling). Πρόκειται ουσιαστικά για μια λειτουργία ομοιόστασης που περιλαμβάνει πολλά συντονισμένα μοριακά και κυτταρικά γεγονότα. Την Οστική Αναγέννηση (Bone Regeneration) ως συσχετιζόμενη διεργασία θα την αναλύσουμε αυτόνομα.

Ξεχωριστό κεντρικό ρόλο σε αυτές όλες τις διαδικασίες παίζει η Βασική Πολυκυτταρική Μονάδα (Basic Multicellular Unit-BMU) ή Μονάδα Οστικής Ανακατασκευής που σχηματίζεται με την ζεύξη οστεοκλαστών και οστεοβλαστών των οποίων η λειτουργία θα μπορούσε να διαχωριστεί στα στάδια: *ενεργοποίησης, *απορρόφησης, *οστικής αναστροφής, *οστικής κατασκευής, των οποίων οι ισορροπίες μεταβάλλονται στην πορεία της ζωής (τόσο από γονιδιακές όσο και από επιγενετικές επιδράσεις) αλλά και σε διάφορα νοσήματα.

Οστεοβλάστες και οστεοκλάστες αν και με διαφορετική καταγωγή λειτουργούν σε πλήρη αρμονία ώστε να εξασφαλίσουν ένα υγιές οστικό περιβάλλον ικανό τόσο για την ερειστικό αλλά και για τον μεταβολικό, τον ενδοκρινικό, τον ανοσολογικό και τον αιμοποιητικό ρόλο του. Η οστεοβλαστική σειρά (με καταγωγή τα οστεοπρογονικά κύτταρα, που με την σειρά τους προέρχονται από τα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα) περιλαμβάνει τους οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και τα επενδυτικά κύτταρα. Οι οστεοβλάστες είναι οστεοπαραγωγικά κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των κολλαγονικών (κυρίως του κολλαγόνου

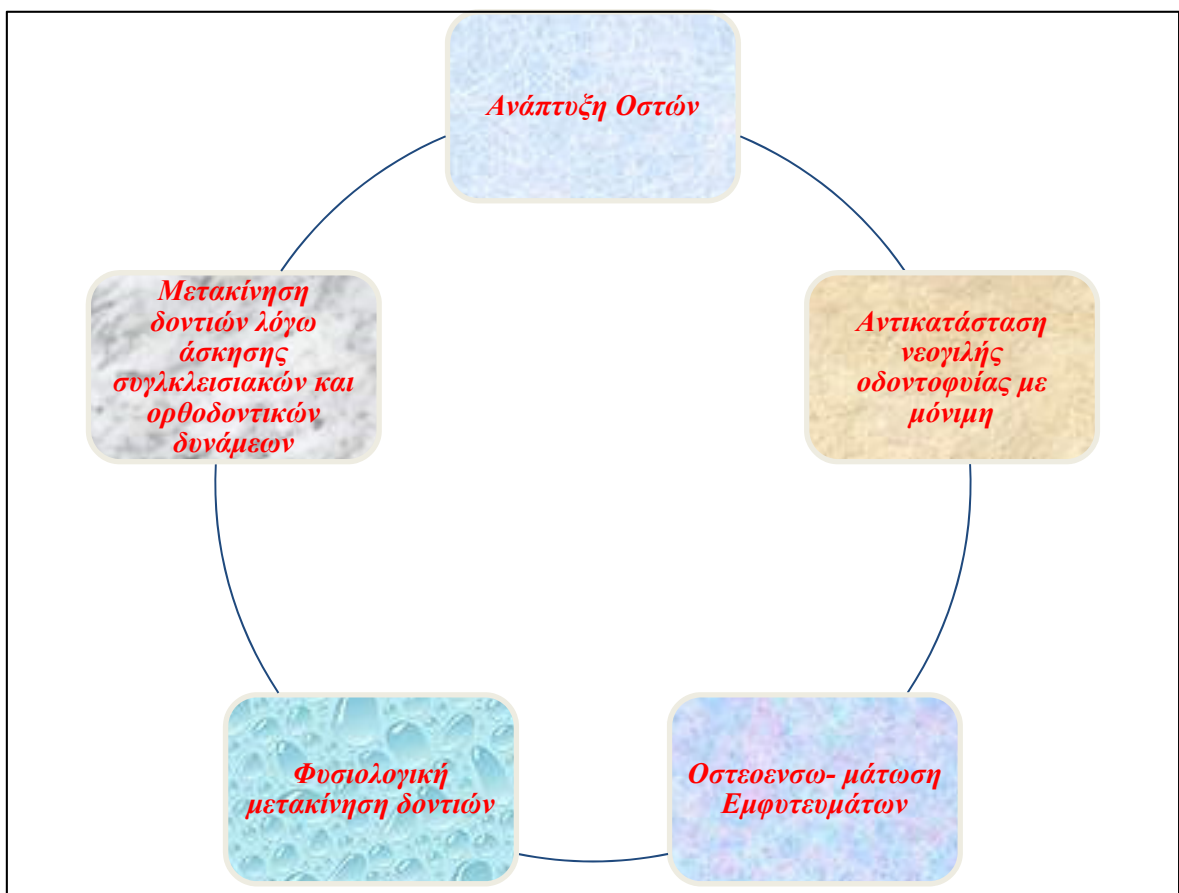
τύπου I) αλλά και των μη κολλαγονικών πρωτεϊνών με μ.ο. ζωής από λίγες έως και 100 περίπου ημέρες. Οι ώριμοι οστεοβλάστες είναι απαραίτητοι για την επιμετάλλωση του οστεοειδούς, τη διαδικασία δηλαδή της εναπόθεσης υδροξυαπατίτη στην αρχική μη επιμεταλλωμένη θεμέλια ουσία. Καθώς η κύρια λειτουργία των οστεοβλαστών είναι να συνθέτουν, να οργανώνουν και να επιμεταλλώνουν τη θεμέλια ουσία του νεοσχηματιζόμενου οστού, τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς κατέχουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής. Είναι δε, αξιοσημείωτο για την κατανόηση των μηχανισμών πως οι οστεοβλάστες αναλόγως της περιοχής που βρίσκονται, χαρακτηρίζονται από διαφορετικές ιδιότητες αντίδρασης σε ποικίλα ορμονικά και μηχανικά ερεθίσματα καθώς και στις κυτοκίνες (πολυπεπίδια που επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό, τη διαίρεση, τη διαφοροποίηση, τη βιοχημική δραστηριότητα και την απόπτωση διαφόρων κυτταρικών τύπων). Καθώς το οστεοειδές επιμεταλλώνεται, όσοι οστεοβλάστες εγκλωβίζονται στις οστικές κοιλότητες μετατρέπονται σε οστεοκύτταρα. Ένα ποσοστό των οστεοβλαστών παραμένουν ανενεργοί στις οστικές επιφάνειες ως επενδυτικά κύτταρα (lining cells). Το ποσοστό τους κυμαίνεται από 95% στην ηλικία των 10 ετών έως 70% στην ηλικία των 40 κι έκτοτε παραμένει σταθερό.

Παράλληλα δρουν οι οστεοκλάστες (από την οικογένεια των μακροφάγων), τα μόνα γνωστά κύτταρα που μπορούν να απορροφήσουν οστό. Προέρχονται από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών (Hematopoietic stem cells, HSCs) που διαφοροποιούνται σε ώριμες οστεοκλάστες μέσω της οστεοκλαστογένεσης και κατά μέσο όρο ζουν για 12 περίπου ημέρες έως την απόπτωσή τους. Η διαδικασία αυτή ξεκινά με τη δέσμευση των HSCs στην κυτταρική σειρά των μονοκυττάρων/μακροφάγων που στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε προ-οστεοκλάστες, οι οποίοι με την σύντηξή τους σε πολυπύρηνες οστεοκλάστες ή και την σύντηξη των πολυπύρηνων οστεοκλαστών σε ακόμη μεγαλύτερες. Το επόμενο στάδιο της ωρίμανσης των οστεοκλαστών είναι η σωστή συγκρότηση του κυτταροσκελετού και η πόλωση του κυττάρου ώστε να σχηματισθεί η έντονα πτυχωτή επιφάνειά του (sealing zone) (65). Η διαφοροποίηση του κοινού μυελοειδούς προγονικού κυττάρου σε οστεοκλάστη ή μονοπύρηνο φαγοκύτταρο, εξαρτάται από τα ερεθίσματα που αυτό λαμβάνει από το εξωτερικό περιβάλλον, κάποια από τα οποία ερεθίσματα προέρχονται και από τα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς.

Ρόλο όμως, στην λειτουργία και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της παίζει όχι μόνο ο τύπος του οστικού κυττάρου αλλά και η περιοχή από την προέρχεται το οστό. Έτσι αυτό συμβαίνει στα κύτταρα της οστεοβλαστικής σειράς, όπως ήδη είδαμε αλλά και στις οστεοκλάστες για

τις οποίες λ.χ. μελετώνται οι διαφορές στην οστεοκλαστική δυναμική τους αναλόγως από το εάν προέρχονται από μυελό των γνάθων σε σύγκριση με των μακρών οστών (66). Είναι γνωστό πως οι άνω & κάτω γνάθος έχουν ιδιαίτερες μεταβολικές και λειτουργικές ιδιότητες και αντιδρούν διαφορετικά από άλλα οστά στα ερεθίσματα ομοιόστασης όπως και στις μηχανικές, ορμονικές ή εξελικτικές προκλήσεις.

Σημασία λοιπόν, έχει και η ανατομική περιοχή ακόμη και για τον ίδιο τύπο κυττάρων και ιστών και αυτό φαίνεται στην ακόλουθη εικόνα που διαγράφονται οι μοναδικές λειτουργίες οστεοβλαστών και οστεοκλαστών στην στοματική περιοχή (**Εικόνα 23**).



Εικόνα 23. Λειτουργία οστεοβλαστών & οστεοκλαστών στην Οδοντιατρική.

Τον περίγυρο των οστικών κυττάρων αποτελεί η θεμέλια ουσία με την ανόργανη και οργανική μοίρα της και την πολυσήμαντη και πολυεπίπεδη αποστολή της που εκτείνεται από την αντοχή, ελαστικότητα, αρχιτεκτονική διαμόρφωση έως τον μεταβολισμό και την συμμετοχή στην υγεία ή τη νόσηση της κάθε περιοχής.

Υποστηρικτικό ρόλο στην καλή υγεία και ομαλή λειτουργία της υγείας μιας οστικής περιοχής προσπαθούν να παίξουν διάφοροι χημικοί παράγοντες μαζί με παρεμβάσεις προληπτικού αλλά και σε δεύτερο επίπεδο, θεραπευτικού στόχου ώστε να εξασφαλιστεί η καλύτερη δυνατή εξέλιξη της υγείας του μυοσκελετικού και των συσχετιζόμενων συστημάτων στην πορεία του χρόνου.

Φαρμακευτικοί παράγοντες που στοχεύουν στο αναβολικό φάσμα της όλης ισορροπίας, το αντικαταβολικό ή τον συνδυασμό τους αποτελούν ένα ισχυρό μέσο συμβολής στην εξασφάλιση της οστικής υγείας και της ευεξίας του ατόμου αλλά είναι δύσκολο να εξασφαλιστεί το όφελος του ασθενούς χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αποτελούν μια αναπόφευκτη πραγματικότητα έως σήμερα και τις οποίες προσπαθούμε να αποφύγουμε με διαδοχικές αλλαγές θεραπευτικών σχημάτων.

Χρησιμότητα ρόλο και σε αυτήν την προσπάθεια αλλά και σε άλλες αποφάσεις διαγνωστικού ή θεραπευτικού χαρακτήρα παίζουν οι Βιοδείκτες Οστικής Εναλλαγής, δηλαδή ένζυμα ή πεπτίδια που προέρχονται από τους οστεοβλάστες ή τις οστεοκλάστες και οργανικές ενώσεις που απελευθερώνονται κατά τη σύνθεση ή την αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας. Ανιχνεύονται στο αίμα ή στα ούρα και διακρίνονται σε δείκτες οστικής παραγωγής: *οστεοκαλσίνη, *αμινοτελικό και *καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PINP, PICP)* ολική αλκαλική φωσφατάση και το *οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης (bALP) και σε δείκτες οστικής απορρόφησης: *λόγος ασβεστίου/κρεατινίνη (Ca/Cr), *υδροξυπρολίνη (HYP), *ελεύθερη πυριδινολίνη (PYD), *ελεύθερη δεοξυπυριδινολίνη (DPD), *αμινοτελικό και καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου I (NTx, CTx), *η 5b ισομορφή της όξινης φωσφατάσης ανθεκτική στο τρυγικό οξύ (TRAP5b) και *η οστική σιαλοπρωτεΐνη. Αναφέρονται επίσης κάποιοι νέοι βιοχημικοί δείκτες όπως: *η περιοστίνη (POSTN), *η Καθεψίνη K, *η RANK/RANKL/Οστεοπροτεγερίνη, *ο DKK1, *η Φωσφορική σφιγγοσίνη-1, *Η σκληροστίνη, *ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 23-Κλοθώ (FGF23) και διάφορα *mRNAs³⁹.

Ψάχνοντας την χρυσή τομή εφαρμογής των συμπερασμάτων της Έρευνας, μόνιμα κύρια ερωτηματικά στις μελέτες που αφορούν στο ανθρώπινο είδος είναι φυσικά η επιλογή των καταλληλότερων ζώων εργαστηρίου με όλα τα σχετικά διλλήματα Βιοηθικής, τα οποία όσο

³⁹https://static.livemediagr.com/al20875_us41_20171020163914_09_vafeiadou, Accessed April 12th 2020

και να προσπαθούμε να ρυθμίσουμε με αυστηρά πρωτόκολλα, οι ευαίσθητες ισορροπίες ακόμη αναζητούνται (67) και αν επίσης μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την Βιολογία, τη Νοσολογία, την Φαρμακολογία, την Θεραπευτική ακόμη και στον ίδιο οργανισμό, από την μία περιοχή σε άλλη.

Ως αποστολή, η Μεταγραφική (ή Μεταφραστική) Ιατρική, που εξελίσσεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια, έχει ακριβώς, την συμβολή στην επίλυση των προαναφερθέντων προβληματισμών. Μπορεί να αποτελέσει καταλυτικό μέσο στην σωστή αξιοποίηση των ερευνητικών κόπων, αμέτρητων επιστημόνων, παγκοσμίως προς όφελος των ασθενών μας (68, 69).

Είναι ένα δύσκολο καθήκον στην εκτέλεση του οποίου μπορεί να υποπέσουν σε παραλείψεις ή λάθη ακόμη κι έμπειρα ερευνητικά κέντρα όπως υποδεικνύουν η Καθηγήτρια Ι. Δοντά, Διευθύντρια του Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος και ο συνεργάτης του Εργαστηρίου Π. Λελόβας, σε πρόσφατη Επιστολή τους προς τον εκδότη του έγκριτου επιστημονικού περιοδικού *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (70, 71).

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μεταγραφικής Ιατρικής (European Society for Translational Medicine (EUSTM)) δίνει ως ορισμό για τη Μεταγραφική (Μεταφραστική) Ιατρική τον εξής: “...as an interdisciplinary branch of the biomedical field supported by three main pillars: benchside, bedside and community. The goal of TM is to combine disciplines, resources, expertise, and techniques within these pillars to promote enhancements in prevention, diagnosis, and therapies...”. Ορίζεται δηλαδή ως ένας διεπιστημονικός κλάδος του Βιοϊατρικού πεδίου που υποστηρίζεται από τρεις πυλώνες: τον «ερευνητικό, εργαστηριακό πάγκο», τον «κλινήρη ασθενή» και την περιβάλλουσα κοινότητα. Στόχος της Μεταφραστικής Ιατρικής είναι να συνταιριάξει μεθοδολογία, αρχές, πηγές επιστημονικής ή άλλης υποστήριξης, ειδικότητες και τεχνικές ώστε να προαγάγει την πρόοδο στην πρόληψη, την διάγνωση και την θεραπεία (72).

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μεταγραφικής Ιατρικής είναι ένας μη κερδοσκοπικός παγκόσμιος οργανισμός με επίκεντρο ενδιαφέροντος την προαγωγή της Υγείας μέσω της ευόδωσης της ταχείας ενσωμάτωσης των ερευνητικών επιτευγμάτων στην Θεραπεία των ασθενών⁴⁰. Στην

⁴⁰<https://eutranslationalmedicine.org/>, Accessed April 12th 2020

Ελλάδα έχει επικρατήσει ο όρος Μεταφραστική Έρευνα και στο ανάλογο ΜΠΣ της Ιατρικής Σχολής του ΑΠΘ, γράφεται για το πρόγραμμα σπουδών πως «...δίνεται έμφαση στη μεταφραστική έρευνα. Συνδέοντας τη βασική εργαστηριακή έρευνα με την κλινική πράξη, το πεδίο της μεταφραστικής έρευνας στοχεύει στην αξιοποίηση των ερευνητικών δεδομένων και των τεχνολογιών αιχμής των Μοριακών Βιοεπιστημών για την ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μεθόδων, θεραπευτικών μέσων και προσεγγίσεων.»⁴¹.

Ανάλογο πρόγραμμα διαθέτει και το Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, με έναν εξαιρετικό μάλιστα ιστότοπο διαδικτυακής πλατφόρμας εκμάθησης^{42,43}. Οι *Dontas & Lambrou*, στο (σε ελεύθερη μετάφραση) άρθρο τους «*Οι επιπτώσεις της Μεταφραστικής Έρευνας (ΜΕ) στην σύγχρονη διαχείριση της Οστεοπόρωσης*» αποδίδουν την προέλευση της ΜΕ (ή Μεταφραστικής Ιατρικής ή Μεταφραστικής Επιστήμης) σε συγκερασμό των δύο αντίθετων προσεγγίσεων που επικρατούσαν έως πρόσφατα, της Έρευνας δηλαδή με κατεύθυνση μια Υπόθεση (hypothesis-oriented) και της Έρευνας που καθοδηγούνται από μια ανακάλυψη ή ένα ερευνητικό συμπέρασμα (discovery-driven) (69). Παγίδα που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, αποτελούν τα ερευνητικά συμπεράσματα «*με πτωχή μεταφραστική αξία*» (73, 74).

2.2. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΙΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ

Η Οστική Αναγέννηση (ΟΑ) τοποθετείται στα πλαίσια της Ιστικής Αναγέννησης (ΙΑ) και προσδιορίζεται ως μια διαδικασία με πολλές κοινές αλλά και κάποιες διαφορετικές παραμέτρους από εκείνες της δια βίου Δευτερογενούς Οστεοποίησης ή Αναδιαμόρφωσης ή Ανακατασκευής (remodeling) ή της πώρωσης (επουλωτικής ακολουθίας) μετά από κατάγματα ή άλλα τραύματα του οστού και βιβλιογραφικά συνδέεται περισσότερο με την ανάπλαση και αποκατάσταση μεγάλων ελλειμμάτων που προκύπτουν από κλινικές καταστάσεις όπως μολύνσεις, εκτομή όγκων ή διόρθωση σκελετικών ανωμαλιών, αποκατάσταση ανατομικών οστικών διαστάσεων που έχουν μειωθεί για λόγους «φυσιολογικούς» (λ.χ. σε άνω, κάτω γνάθο λόγω απώλειας δοντιών) ή λόγω παθολογικών καταστάσεων όπως μεταβολικά νοσήματα οστών, ανάγγεια (ή ισχαιμική ή άσηπτη) νέκρωση (75), προβληματική πώρωση και πολλά άλλα. Διαχωριστικά όρια δεν υπάρχουν φυσικά, ούτε εδώ και η όποια ταξινόμηση γίνεται για την διευκόλυνση της δικής μας μελέτης και κατανόησης. Στην έννοια της Οστικής (και Ιστικής) Αναγέννησης

⁴¹http://www.med.auth.gr/article/pms-metafrastiki-ereyna-stin-bioiatriki-moriaki-diagnostiki_viodeiktes-kai-stoheymenes-1, Accessed April 12th 2020

⁴²<https://mbg.duth.gr/translationalresearch/index.php>, Accessed April 12th 2020

⁴³https://eclass.duth.gr/modules/course_description/?course=ALEX01166, Accessed April 12th 2020

υπεισέρχονται στοιχεία καθοδηγητικής παρέμβασης στην αυτόνομη, ανεξάρτητη βιολογική δραστηριότητα είτε με φαρμακευτικούς παράγοντες, είτε με μοσχεύματα και βιοϋλικά είτε με χειρουργικές (ή άλλες με την βοήθεια ιατροτεχνολογικών προϊόντων) τεχνικές.

2.2.1. ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ

Η Οστική Αναγέννηση, με την προαναφερόμενη έννοια, είναι μια πολυσύνθετη, καλά συνήθως «ορχηστρούμενη/ενορχηστρομένη» φυσιολογική διαδικασία δημιουργίας οστού (σε οριζόντιο επίπεδο, κάθετο ή συνδυασμό τους) που «ενισχύεται», τροποποιείται ή καθοδηγείται με ποικίλους τρόπους. Η χρήση διαφόρων τύπων οστικών μοσχευμάτων, βιολογικών (μεσολαβητικών) παραγόντων και Βιοϋλικών, η καθοδηγούμενη (κατευθυνόμενη) οστική ανάπλαση με την χρήση μεμβρανών αλλά και η διατακτική οστεογένεση καθώς και η καθοδηγούμενη ορθοδοντική έλξη δοντιών (76-78) αποτελούν μεθόδους προς την επίτευξη του ίδιου στόχου' την δημιουργία δηλαδή, οστού και την παραμονή (ανατομική και λειτουργική) του, στις επιθυμητές θέσεις, που οι φυσιολογικές διαδικασίες επούλωσης όχι μόνο δεν θα ευνοούσαν αλλά αντιθέτως θα απέτρεπαν. Για τον ίδιο αυτό σκοπό έχουν επιπλέον επιστρατευτεί τεχνικές που προκύπτουν από την ενσωμάτωση των αποτελεσμάτων της έρευνας σε κυτταρικό επίπεδο, στην προσαρμογή της επιφάνειας των ικριωμάτων που χρησιμοποιούνται για την προαγωγή της οστεοσύνθεσης. Μελετώνται επίσης συνδυαστικά και οι δυνατότητες γονιδιακής παρέμβασης ή παρεμβολής στα σηματοδοτικά μονοπάτια (79).

2.2.2. ΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ

Τοποθετείται λοιπόν, η Οστική Αναγέννηση στα γενικότερα πλαίσια της Ιστικής Αναγέννησης, καθώς το οστό περιβάλλεται από μαλακούς ιστούς αλλά περιέχει και άλλους (λ.χ. αγγεία) που όλοι μαζί αναπτύσσονται κι εξελίσσονται. Ως μαλακούς ιστούς ορίζουμε το σύνολο των ιστών που καλύπτουν και συσχετίζονται με το οστό και μπορεί ανά θέση, να αποτελείται το σύνολο αυτό από μύες, αρθρικούς ιστούς, λίπος, επιδερμίδα, βλεννογόνο, επιθήλιο κερατινοποιημένο ή μη και διάφορους συνδυασμούς τους. Ο τύπος και ο συνδυασμός των μαλακών ιστών που καλύπτουν κάθε οστική περιοχή αλλά και το επίπεδο της υγείας και της ακεραιότητάς τους καθώς και η επουλωτική τους αρτιότητα (συνχά επηρεαζόμενη από γενικές νόσους λ.χ. Σακχαρώδη Διαβήτη) λειτουργούν καθοριστικά για το είδος της αποκαταστατικής στρατηγικής που θα ακολουθήσουμε.

Πολλές φορές αυτοί οι μαλακοί ιστοί αποτελούν και τον στόχο των χειρισμών μας όπως για παράδειγμα στην καθοδηγούμενη ορθοδοντική έλξη δοντιών (76, 79) κατά την οποία μέσω

της οδοντικής έλξης «συμπαράσφουρα» οστό (το οποίο υποστηρίζει τους μαλακούς ουλικούς ιστούς, όπως το «βιολογικό εύρος» των 5mm, ορίζει) (80), στις επιθυμητές θέσεις και διαστάσεις. Το αγγειακό δίκτυο είναι επίσης σημαντικό και αποτελεί παράγοντα που καθορίζει την επιλογή μας ανάμεσα στα διάφορα διαθέσιμα μοσχεύματα και δικαίως αποτελεί και στόχο έρευνας στις ευρέως αναπτυσσόμενες και ταχέως εξελισσόμενες τεχνολογίες τρισδιάστατης δημιουργίας και εκτύπωσης βιολογικών υλικών και «ιστών».

Συνδυασμό οστικής και γενικότερα ιστικής αναγέννησης απαιτεί και η περιοδοντική αναγέννηση, όπου επίσης αφορά σε αποκατάσταση του φατνιακού οστού αλλά και σε δημιουργία νέων ινών περιρριζίου ή τουλάχιστον σε νέα μακρά επιθηλιακή πρόσφυση. Τα αποτελέσματα έως και σήμερα, δεν είναι αρκετά ενθαρρυντικά και οι ενδείξεις εφαρμογής αρκετά περιορισμένες. Αντιθέτως, περισσότερο ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα των τεχνικών διατήρησης των διαστάσεων των μετεξακτικών φατνίων, τουλάχιστον μέχρι την τοποθέτηση εμφυτευμάτων τα οποία συμβάλλουν εκτός από την αποκατάσταση της αισθητικής και της λειτουργικότητας της περιοχής και στην διατήρηση των όμορων οστικών περιοχών (81).

Στο κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα και σε επίπεδο ιστικής αναγέννησης εκτός από την δερματολογικού ενδιαφέροντος αναγέννηση των ιστών του προσωπικού κρανίου και του τραχήλου, θέση έχουν επίσης η θεραπεία τραυμάτων και ελκών όπου, από το 1990, αυτόλογοι επουλωτικοί παράγοντες προερχόμενοι από αιμοπετάλια θεωρήθηκε πως ρυθμίζουν την επούλωση ελκών του δέρματος καθώς και η υποβοήθηση επίλυσης οφθαλμολογικών προβλημάτων με την αξιοποίηση PRP (82).

2.2.3. *ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ*

Οποιαδήποτε στρατηγική χειρισμών κι αν επιλέξουμε, πάντα στοχεύουμε στην αξιοποίηση των δυνατοτήτων της περιοχής που επεμβαίνουμε αλλά και των ιδιοτήτων των βιοϋλικών ή των αυτομοσχευμάτων που χρησιμοποιούμε, σε επίπεδο οστεοκαθοδήγησης, οστεοεπαγωγής και οστεογένεσης (83-85).

Ως οστεοκαθοδήγηση ή οστεοσυνέργεια (osteochonduction) χαρακτηρίζεται η λειτουργία του χρησιμοποιούμενου μοσχεύματος ως ικρίωματος (μήτρας, δικτύου στήριξης) που θα καθοδηγήσει την προσέλκυση και σύνδεση αιμοπεταλίων και ακολούθως την δημιουργία ενός δικτύου ινικής που θα ευνοήσει την συγκέντρωση οστεοπαραγωγικών κυττάρων (μετά από μία ημέρα) με σκοπό τη ανάπτυξη νέου οστού. Η δέκτρια περιοχή συμβάλλει

καθοριστικά με την αιματική τροφοδοσία, μέσω ανάπτυξης ενός νέου αγγειακού δικτύου, τους περιαγγειακούς ιστούς και την διάθεση οστεοπρογονικών κυττάρων καθώς και των αυξητικών παραγόντων IGF-I, IGF-II, FGF, TGF-β και PDGF με μιτογόνο και αγγειογενετική δράση.

Οστεοκαθοδηγητικές ιδιότητες διαθέτουν υλικά όπως το ανοξείδωτο ατσάλι, ο υδροξυαπατίτης και το καθαρό τιτάνιο τα οποία ενσωματώνονται στο οστικό υπόστρωμα χωρίς την παρεμβολή συνδετικού ιστού, γεγονός που ευνοεί τον ρόλο τους στην γναθοπροσωπική εμφυτευματολογία και την ορθοπαιδική χειρουργική. Η οστεοκαθοδήγηση αποτελεί λοιπόν, ένα τρισδιάστατο φαινόμενο που εκτυλίσσεται στους πορώδεις χώρους των μοσχευματικών υλικών που μπορεί να είναι μη βιολογικά υλικά (γυαλί, κεραμικά ή πλαστικά υλικά) ή μη «ζωντανά» βιοϋλικά (κλιβανισμένο οστό, αποπρωτεϊνομένο οστό, απομεταλλωμένο-λυοφιλοποιημένο οστό, κατεψυγμένο και κατεψυγμένο-αποξηραμένο οστό) (84). Η οστεοκαθοδήγηση μπορεί να επισυμβεί με ή χωρίς απορρόφηση των εμφυτευματικών υλικών.

Ως οστεοεπαγωγή (osteoinduction) χαρακτηρίζεται η βιολογική διαδικασία όπου από την δέκτρια περιοχή επιστρατεύονται πολυδύναμα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα και διαφοροποιούνται σε προοστεοβλάστες, με την δράση των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (Bone morphogenetic proteins, BMPs) που μεταφέρονται στο χειρουργικό πεδίο μέσω του μοσχεύματος. Οστεοεπαγωγικά (με εντονότερη δράση, την πρώτη εβδομάδα) δρουν τα αυτόλογα οστικά μοσχεύματα και κάποια από τα αλλομοσχεύματα ή τα ξενομοσχεύματα.

Ως οστεογένεση (osteogenesis) χαρακτηρίζεται ο σχηματισμός νέου οστού από ζώντα οστεοπαραγωγικά κύτταρα (οστεοβλάστες, οστεοκύτταρα αλλά και αρχέγονα μεσεγχυματικά που ακολούθως διαφοροποιούνται σε οποιαδήποτε κυτταρική σειρά) που μεταφέρονται εντός της μάζας του αυτόλογου (αποκλειστικά) οστικού μοσχεύματος. Πρόσφατα στην βιβλιογραφία, ιδιαίτερα σε σχέση με τα Βιοϋλικά που χρησιμοποιούνται σε αναγεννητικές περιοχές αναφέρεται ο όρος «Osteostimulative», με προτεινόμενη ίσως καταλληλότερη μετάφραση στα ελληνικά, «οστεοενεργοποίηση» ή «οστεοδιέγερση».

Θέση φυσικά, εδώ δικαιούται και η οστεοενσωμάτωση (osseointegration, όπως προτάθηκε από τον εμπνευστή του όρου *P.I. Brånemark* ή osteointegration, όπως περιστασιακά συναντάται). Στους τελευταίους αυτούς όρους θα αναφερθούμε στο 5^ο κεφάλαιο

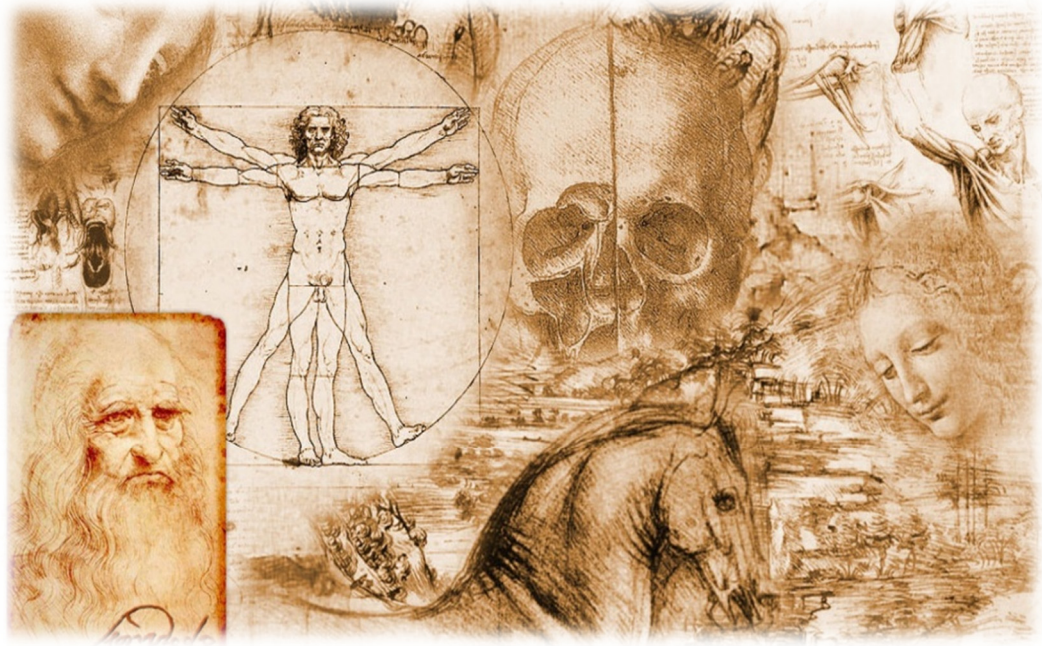
συνδυαστικής μελέτης των αλληλοεπιδράσεων της Ορθοπαιδικής, των ΜΝΟ και της Υγείας γενικότερα του Κρανιοπροσωπικού Συμπλέγματος.

2.2.4. *ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΜΕΣΑ*

Οι φυσιολογικές βιολογικές οστικές λειτουργίες οστεογένεσης, διατήρησης της υγείας και ανακατασκευής ή επούλωσης απαρτίζονται από έναν συνδυασμό πολύπλοκων, λεπτεπίλεπτων στην λεπτομέρειά τους και με θαυμαστό τρόπο αλληλοεξαρτώμενες διαδικασίες που αν και αποτελούν την έμπνευση για πολλές αναγεννητικές μεθόδους θεραπευτικής παρέμβασής μας, δεν έχουν αξιοποιηθεί ως υπόδειγμα παρά στο ελάχιστο (85).

Η σύγχρονη Ιατρική προσπαθεί να αξιοποιήσει το εν γένει δυναμικό των ιστών, συνδυάζοντάς το με μια πληθώρα Βιοϋλικών, μοσχευμάτων, βιολογικών παραγόντων, φαρμακευτικών παραγόντων, βιομοειδών ουσιών αλλά και στρατηγικών όπως εξειδικευμένες χειρουργικές μέθοδοι (λ.χ. οστεοσυμπύκνωση, μικροχειρουργική) ή χρήση τρισδιάστατων εκτυπωμένων βιοϋλικών καθώς και παρεμβάσεις σε γονιδιακό επίπεδο ή επίπεδο «ενίσχυσης» του υποστρώματος σε κλίμακα χειρουργικού πεδίου ή γενικότερα οργανισμού.

Σε όλα αυτά καθώς και στα εμφυτεύματα θα αναφερθούμε στο 5^ο κεφάλαιο, στο οποίο επιχειρείται η συνδυασμένη θεώρηση των εξεταζομένων θεμάτων, την δαιδαλώδη σχέση των οποίων οφείλουμε να επιχειρήσουμε να διαφωτίσουμε κατά το δυνατόν συνολικά ώστε να έχουμε μια αφετηρία για την εις βάθος διερεύνηση ακολούθως, της οποιαδήποτε επιμέρους πτυχής σχετίζεται με τα ιδιαίτερα κλινικά ή ερευνητικά ενδιαφέροντά μας.



Σύνθεση με σκίτσα, του *Leonardo Da Vinci*, πολλά από τα οποία, περιελάμβαναν ανατομικές δομές

3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΠΕΔΙΑ ΣΧΕΣΕΩΝ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Ο Ορθοπαιδικός *Fremont A. Chandler* (1893-1954) (**Εικόνα 24**) υπήρξε κορυφαία προσωπικότητα που διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της Χειρουργικής, υποστηρίζοντας πάντα πως «...ο ασθενής πρέπει να μελετάται ως ενιαίο σύνολο και η εξέτασή του να μην περιορίζεται ποτέ σε μια μόνο ανατομική περιοχή αλλά να περιλαμβάνει όλο το σώμα...» (86).

Το 1935, συμμετείχε στις εργασίες του τομέα «Ιατρικές Συσχετίσεις» της 71^{ης} ετήσιας Συνάντησης της Οδοντιατρικής Εταιρείας του Σικάγο. Στην τεκμηριωμένη και αναλυτική, πολυεπίπεδη ανακοίνωσή του με τίτλο «Οδοντιατρικές Φάσεις της Ορθοπαιδικής Χειρουργικής» κατέληγε: «Οι θεμελιώδεις προβληματισμοί της Οδοντιατρικής και της Ορθοπαιδικής Χειρουργικής είναι κοινοί. Η ανταλλαγή της Εμπειρίας μεταξύ των ασχολουμένων στα δυο πεδία πρέπει να είναι αμοιβαίως ωφέλιμη. Το χάσμα που διαχωρίζει την άσκηση των δυο ειδικοτήτων θα όφειλε να μειωθεί προς το καλό της ανθρωπότητας». Ήταν ένας χαρισματικός, ευρυμαθής επιστήμονας όπως και ο *Paul Tessier* (1917-2008) (**Εικόνα 24**), πατέρας της κρανιοπροσωπικής χειρουργικής αλλά και η εμβληματική φυσιογνωμία του ορθοπαιδικού *Per-Ingvar Brånemark* (1929-2014) (**Εικόνα 24**), που έγινε ο πατέρας της σύγχρονης Εμφυτευματολογίας.

Στο πνεύμα λοιπόν όλων εκείνων αλλά και των πρωτεργατών της σύγχρονης Ορθοπαιδικής Χειρουργικής, *Hugh Owen Thomas* (1834-1891)^{44,45} και *Robert Jones* (1857-1933)⁴⁶ καθώς και πολλών άλλων και αν θεωρήσουμε κοινά αποδεκτό πως η Ορθοπαιδική ειδικότητα με όλες τις επιμέρους (ανά περιοχή και τεχνική) εξειδικεύσεις της, αφορά σε όλο το υπόλοιπο σώμα πέραν του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος, σε αυτό το κεφάλαιο θα διερευνήσουμε τα πεδία αλληλεπίδρασής της με την Υγεία και την ασθένεια του εγκεφαλικού και προσωπικού κρανίου.



Εικόνα 24. *Paul Tessier* (Father of Craniofacial Surgery) (αριστερά), *Fremont A. Chandler* (“Dental Phases of Orthopedic Surgery”) (κέντρο), *Per-Ingvar Brånemark* (Father of Dental Implantology) (δεξιά).

Τα πεδία αυτά καλύπτουν ένα ευρύτατο φάσμα αν και μια από τις πρώτες προφανείς σχέσεις τους, είναι σε επίπεδο ονομασίας καθώς έχει επικρατήσει ο όρος Οδοντοπροσωπική ή Προσωπική Ορθοπαιδική (dentofacial/facial orthopaedics) να χρησιμοποιείται ως εναλλακτικός της ειδικότητας της Ορθοδοντικής, κυρίως στις Γερμανόφωνες χώρες (Kieferorthopädie).

3.1. ΟΔΟΝΤΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗ Ή ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ

Η επικράτηση του όρου στις Γερμανόφωνες χώρες, καλλιεργήθηκε την περίοδο του μεσοπολέμου και αποπειράθηκε να παραπέμψει εννοιολογικά στην επιδιωκόμενη αλλά αμφισβητούμενη ιδιότητα των τότε χρησιμοποιούμενων ορθοδοντικών εξαρτημάτων και τεχνικών να καθοδηγούν την ανάπτυξη του προσώπου σε επίπεδο γεωμετρικής μορφολογίας

⁴⁴https://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Tessier, Accessed April 12th 2020

⁴⁵https://journals.lww.com/clinorthop/Citation/1960/00180/Fremont_A_Chandler_1893_1954_The_Man_and_the_I.aspx, Accessed April 12th 2020

⁴⁶https://en.wikipedia.org/wiki/Per-Ingvar_Br%C3%A5nemark, Accessed April 12th 2020

οστού και λειτουργικής συσχέτισης των γνάθων και των κροταφογναθικών διαρθρώσεων (ΚΓΔ)⁴⁷.

Ο όρος Ορθοπαιδική Οδοντιατρική, σήμερα περιγράφει μια θεραπευτική (αλλά και προληπτική) προσέγγιση που περιστρέφεται γύρω από την ανεμπόδιστη λειτουργία της μάσησης, χωρίς να επιβαρύνονται οι μύες και οι ΚΓΔ, από σύνδρομα μη φυσιολογικής λειτουργίας (δυσλειτουργίας ή παραλειτουργίας). Το διεθνές κολλέγιο Κρανιογναθικής Ορθοπαιδικής, που ιδρύθηκε πριν 35 χρόνια, από τον Bernard Jankelson⁴⁸, πατέρα της θεωρίας της Νευρομυϊκής Οδοντικής Σύγκλεισης⁴⁹, μελετά μέσα από ένα βιοϊατρικό πρίσμα, την οδοντική σύγκλειση, την «νευρομυϊκή οδοντιατρική» και την κροταφογναθική δυσλειτουργία καθώς και τις επιπτώσεις αυτών στην υγεία και φυσιολογική λειτουργία ολοκλήρου της κεφαλής, του αυχένα και άλλων πιο απομακρυσμένων περιοχών όπως λ.χ. επιπτώσεις στην στάση της σπονδυλικής στήλης ή στο μοτίβο της βάδισης (87). Στο ίδιο πνεύμα, η Αμερικανική Ακαδημία Παιδοδοντίας⁵⁰ και η Διεθνής Ομοσπονδία Παιδοδοντίας⁵¹ τονίζουν την ανάγκη έγκαιρων ορθοδοντικών και ορθοπαιδικών παρεμβάσεων προς εξασφάλιση της συνολικής φυσιολογικής ανάπτυξης των παιδιών.

Σήμερα, αναπτύσσεται επίσης πολύ δυναμικά, ένα νέο πεδίο που συνδυάζει αυτές τις αρχές και αποκαλείται Μυολειτουργική Θεραπεία του στοματογναθικού συστήματος ή Στοματοπροσωπική Μυολογία. Ως όρος εμφανίστηκε στην Ελλάδα, το 2000 αν και η φιλοσοφία του στηρίζεται σε ήδη μελετημένες αρχές, όπως προαναφέραμε. Οι νέες προτεινόμενες εφαρμογές κι ενδείξεις εξαπλώνονται πια όχι μόνο στην Πρόληψη για την εξασφάλιση σωστής ανάπτυξης αλλά και στις πολύ «δημοφιλείς», σε παρόχους υγείας και ενδιαφερόμενους «ασθενείς», μεθόδους «Ανανέωσης» (Rejuvenation) και αντιγήρανσης (Antiaging) γενικότερα και του προσώπου ειδικότερα.

Οι σχετικές αναφορές άρχισαν την δεκαετία του 1970 (88) με επισημάνσεις για τον ρόλο που μπορεί να παίξει η λειτουργία της γλώσσας στην σταθερότητα του αποτελέσματος της ορθοδοντικής θεραπείας. Οι *Hanson & Mason*, τονίζουν από το 1978, την σπουδαιότητα που έχουν η εξασφάλιση άνετης αεραγωγού οδού όπως και ο περιορισμός της άσκησης δυνάμεων και κινήσεων με μη διατροφικούς σκοπούς αλλά και η διαχείριση της κατάποσης

⁴⁷https://en.wikipedia.org/wiki/Activator_appliance, Accessed April 12th 2020

⁴⁸<http://iccmo.org>, Accessed April 12th 2020

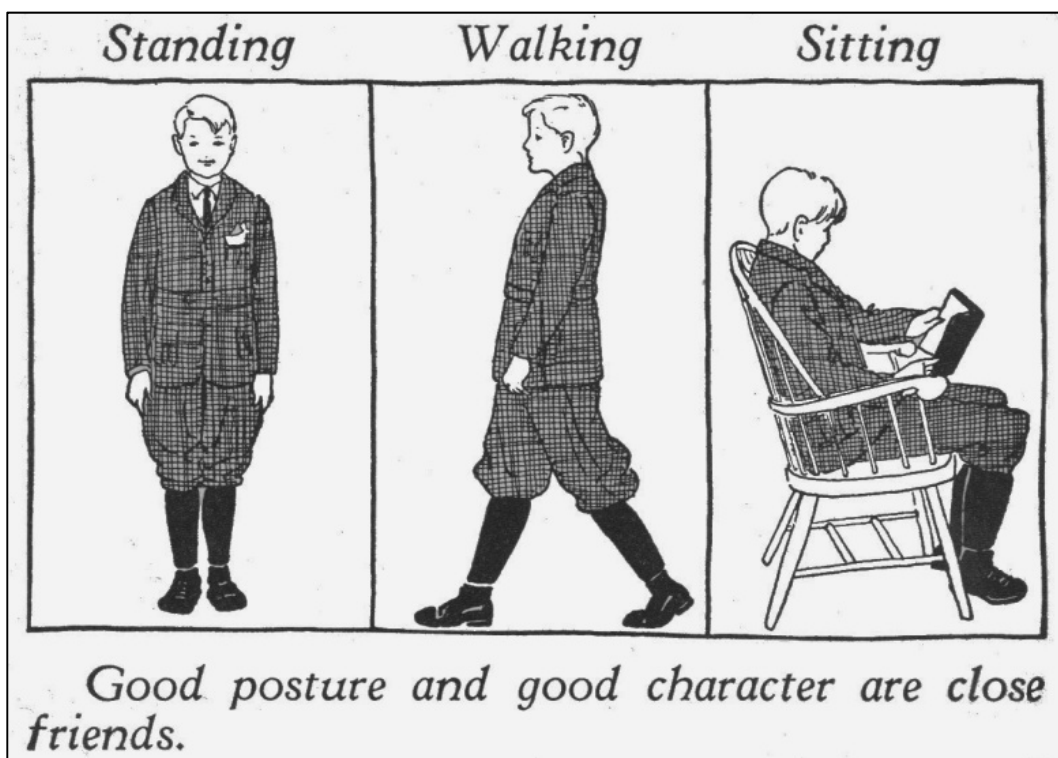
⁴⁹<http://savasystem.com/neuromuscular-orthodontics.html>, Accessed April 12th 2020

⁵⁰<https://www.aapd.org/>, Accessed April 12th 2020

⁵¹<http://www.iapdworld.org/main.php>, Accessed April 12th 2020

ή της στάσης ανάπαυσης με σωστή θέση της γλώσσας και των γνάθων και βεβαίως η άρθρωση μέσω της σωστής τοποθέτησης και συνεργασίας όλων των ιστών και οργάνων (89). Θέτουν ως προτεραιότητα έτσι, την δημιουργία ενός στοματογναθικού περιβάλλοντος στο οποίο η φυσιολογική πορεία της στοματοπροσωπικής και οδοντικής ανάπτυξης και εξέλιξης λαμβάνει χώρα και διατηρείται στο πέρασμα του χρόνου.

Καθώς η ενασχόληση των μέσων μαζικής ενημέρωσης έχει καταστήσει τις πτυχές αυτές της Στοματοπροσωπικής Μυολογίας πολύ γνωστές και δημοφιλείς στο κοινό, τις τελευταίες δεκαετίες, οι ασθενείς μας είναι πολύ δεκτικοί στην ανάλογη πληροφόρηση και τις προτεινόμενες παρεμβάσεις^{52,53} (Εικόνα 25) (90)(104-107). Τα ΜΜΕ αποτελούν εξαιρετικό κανάλι μετάδοσης πολλών ουσιαστικών μηνυμάτων βελτίωσης του καθημερινού τρόπου ζωής των πολιτών και θα μπορούσαν, αν το επέλεγαν ως έναν απ' τους ρόλους τους, να σταθούν καίριοι αρωγοί στην προληπτική δράση των Φορέων Υγείας μέσω της ενημέρωσης του γενικού κοινού (εμπίπτει εξάλλου στον πρώτο κλάδο της Ιατρικής Δημοσιογραφίας με τον δεύτερο να αφορά στο υγειονομικό κοινό)⁵⁴ (108).



Εικόνα 25. Από Δημοσίευμα: 30 Ways to be a better man⁵².

⁵²<https://thepoliticalnarrator.wordpress.com/2015/09/03/30-days-to-be-a-better-man-22-improve-your-posture/>, Accessed April 12th 2020

⁵³<https://www.telegraph.co.uk/news/science/science-news/5344766/Taller-men-earn-more-money.html>, Accessed April 12th 2020

⁵⁴https://en.wikipedia.org/wiki/Medical_journalism, Accessed April 12th 2020

Η Δεοντολογία φυσικά τόσο η Δημοσιογραφική όσο και η Ιατρική πρέπει να διέπουν την ρύθμιση αυτού του τρόπου ενημέρωσης των ασθενών και οι ίδιοι οι γιατροί να προβαίνουν στην χρησιμοποίηση των μέσων κοινωνικής δικτύωσης συνειδητοποιημένα και ευσυνείδητα^{55,56}.

Στο ευρύτατο ζήτημα της Στοματοπροσωπικής Μυολογίας και της συσχέτισής της με την Ισορροπία ολόκληρου του σώματος ως συνόλου (87), υπάρχει τόσο η τάση της εφαρμογής γνώσεων και μεθόδων χωρίς την αυστηρή εξασφάλιση της απαραίτητης επιστημονικής ενημέρωσης όσο και η εκδήλωση επινοητικότητας σε διάφορα επίπεδα⁵⁷.

Ξεκινώντας από την ονοματολογία, συναντούμε διάφορους συνδυασμούς των σχετικών όρων χωρίς αυτοί να ανευρίσκονται σε βάσεις ιατρικής βιβλιογραφίας ενώ είναι πολύ διαδεδομένοι σε ιστοσελίδες ιατρικών σε διεθνές επίπεδο όπως λ.χ. ο όρος «*Gneuromuscular Dentistry*» ή σε ελληνική απόδοση «*Γναθονευρομυϊκή Οδοντιατρική*»⁵⁸ (87). Φυσικά οι διάφοροι ορισμοί παραπέμπουν σε κοινά αποδεκτή γνώση^{59,60} όπως ομοίως και οι διάφοροι τρόποι διαχείρισης που εμπλέκονται από την Διάγνωση έως την Θεραπεία των παθολογικών αυτών καταστάσεων^{61,62} και στους οποίους θα αναφερθούμε και στις επόμενες ενότητες.

Πέρα από αυτούς όμως τους βασικούς συσχετισμούς που ξεφεύγοντας της προσοχής των θεραπόντων ιατρών, δρουν αρνητικά στην πιο γρήγορη και ομαλή θεραπευτική αποκατάσταση των εμπλεκόμενων προβλημάτων, ας δούμε και κάποια άλλα από τα κοινά πεδία ενδιαφέροντος.

⁵⁵<https://www.esiea.gr/arxes-deontologias/>, Accessed April 12th 2020

⁵⁶<https://www.lawspot.gr/nomikes-plirofories/nomothesia/nomos-3418-2005>, Accessed April 12th 2020

⁵⁷<https://omft.info/en/what-is-omft/>, Accessed April 12th 2020

⁵⁸<https://occlusionconnections.com/gneuromuscular-vs-neuromuscular-dentistry/>, Accessed April 12th 2020

⁵⁹<https://occlusionconnections.com/tmd-treatment-approach-nm-or-gnm/bio-physiologic-neuromuscular-perspective/>, Accessed April 12th 2020

⁶⁰<https://www.practicalpainmanagement.com/pain/maxillofacial/tmj/tmd-facial-pain-forward-head-posture>, Accessed April 12th 2020

⁶¹<http://www.myotronics.com/products/default.html>, Accessed April 12th 2020

⁶²<https://www.practicalpainmanagement.com/pain/myofascial/myofascial-pain-overview-treatment-options>, Accessed April 12th 2020

3.2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΚΟΙΝΕΣ ΑΡΧΕΣ, ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ

3.2.1. ΒΙΟΛΟΓΙΑ

Στο κεφάλαιο της Βιολογίας έγινε μια βασική επιγραμματική ανάπτυξη τόσο των κοινών βιολογικών αρχών του κρανιακού οστικού μεταβολισμού και των σχετιζομένων ιστών και ανατομικών στοιχείων όσο και των διαφορών τους με τον υπόλοιπο σκελετό. Στα επόμενα κεφάλαια θα μελετήσουμε στοιχεία που αφορούν στην Οστεοανοσολογία (91), την Θεραποδιαγνωστική (92), την Φαρμακολογία καθώς και την βιολογία αναγεννητικών μεθόδων και τεχνικών στις οποίες χρησιμοποιούνται βιούλικά, μοσχεύματα, εμφυτεύματα, βιολογικοί παράγοντες αλλά και άλλες πρωτοεισαγόμενες θεωρίες και μέθοδοι που φιλοδοξούν να συμβάλουν στην μέτρηση της «οστικής ποιότητας» (93) ή να παρέμβουν γενικά σε γονιδιακό επίπεδο με τρόπο κοινό ή διαφορετικό στην Κρανιοπροσωπική χώρα και το υπόλοιπο σκελετό.

3.2.2. ΚΟΙΝΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Σε μια εποχή που οι ίδιοι οι χειρουργοί, σε προβληματισμούς αυτοκριτικής τους δηλώνουν πως ίσως «*We are operating too much*» («*Είμαστε πολύ επεμβατικοί*», σε ελεύθερη μετάφραση) (94) και επιμελούνται μελέτες σύγκρισης αποτελεσμάτων χειρουργικών με μη χειρουργικές μεθόδους αποκατάστασης, αυτό που είναι κοινά αποδεκτό είναι η φιλοσοφία της ελάχιστης παρέμβασης (minimally invasive procedures) στους ασθενείς μας. Υπό αυτό το πρίσμα, επιγραμματικά θα αναφερθούμε στην σύγχρονη εξέλιξη Βασικών Αρχών και μεθόδων Χειρουργικής που ισχύουν για όλες τις ανατομικές περιοχές.

3.2.2.1. ΜΙΚΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η *Μικροχειρουργική* είναι ένας γενικός όρος για την χειρουργική που εκτελείται με την βοήθεια μεγέθυνσης, μέσω ειδικών φακών ή μικροσκοπίου. Από τους πρώτους στόχους, εύλογα, ήταν η αναστόμωση μικρών αγγείων των οποίων η συρραφή υπήρξε επίτευγμα και άρχισε να εφαρμόζεται (αν και χρησιμοποιούνταν σποραδικά από πρωτοπόρους χειρουργούς, μόνο) από το 1762 περίπου (95). Στη σύγχρονη εποχή, ενώ το πρώτο ενδοσκόπιο χρησιμοποιήθηκε το 1806⁶³, το πρώτο «χειρουργικό» μικροσκόπιο χρησιμοποιήθηκε το 1921 από τον *Carl Olof Nylén* σε χειρουργική επέμβαση ωτός και σταδιακά η τεχνική επεκτάθηκε σε όλες τις χειρουργικές ειδικότητες, παράλληλα και με την χρήση ηπαρίνης αλλά και την κατασκευή μικροεργαλείων.

⁶³https://www.olympus-global.com/technology/museum/endo/?page=technology_museum, Accessed April 12th 2020

Ο όρος «Μικροχειρουργική» αποδίδεται από τον αγγειοχειρουργό *J. H. Jacobson*, το 1960 (96). Βιβλιογραφικά αναφορές στην στοματογναθική περιοχή αρχίζουν την δεκαετία του 1970, ενώ τα τελευταία χρόνια η εξάπλωση είναι ραγδαία και σε όλους τους χειρουργικούς κλάδους της Οδοντιατρικής (Γναθοπροσωπική Χειρουργική, Εμφυτευματολογία, Περιοδοντολογία), πέραν των πρωτοπόρων ειδικοτήτων της Νευροχειρουργικής, της Αγγειοχειρουργικής, της Οφθαλμολογίας, της Ενδοκρινολογίας, της Πλαστικής Χειρουργικής, της ΩΡΛ (97).

3.2.2.2. ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΚΑΘΟΔΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η εφαρμογή τεχνικών ελάχιστης παρέμβασης ευνοεί πάντα τις μικρότερες και λιγότερες κατά το δυνατόν, τομές που ως αποτέλεσμα έχουν την ελάττωση της αιμορραγίας, των ουλών, της γενικότερης ταλαιπωρίας του ασθενούς, του κινδύνου επιμολύνσεων, των ημερών νοσηλείας και του χρόνου πλήρους αποκατάστασης καθώς και την κατά περίπτωση, δυνατότητα εφαρμογής ηπιότερης συνήθως αναισθησίας για την επέμβαση.

Στα πλαίσια αυτά λοιπόν και με την ραγδαία εξέλιξη τόσο της Μικροχειρουργικής όσο και των απεικονιστικών μεθόδων και της Ενδοσκοπίας, έχουν αναπτυχθεί οι τεχνικές της Ρομποτικής Χειρουργικής, της Χειρουργικής Πλοήγησης, της Καθοδηγούμενης (ή Υποβοηθούμενης) Χειρουργικής, της Αρθροσκοπικής Χειρουργικής και της Λαπαροσκοπικής, που αλληλοσυμπληρώνονται και προσφέρουν επιπλέον δυνατότητες όπως η αυξημένη χειρουργική ακρίβεια, η διεγχειρητική παρακολούθηση (98), η δυνατότητα προγραμματισμού του χειρουργείου σε συνθήκες εικονικής πραγματικότητας και βεβαίως η προκατασκευή εμφυτεύσεων σύμφωνα με τις απόλυτες ανάγκες του ασθενούς μέσω της τρισδιάστατης εκτύπωσης (3D printing) (99) και σύντομα της τετραδιάστατης εκτύπωσης (με την παράμετρο του χρόνου πλέον να συζητείται) (100). Παράλληλα, η 5D πενταδιάστατη εκτύπωση (με αναφορά στον τρόπο εκτύπωσης) μελετάται ώστε να μπορεί να αποδώσει πιο φυσική καμπυλότητα σε ανατομικά μέρη που το απαιτεί η μορφολογία τους, όπως λ.χ. τα οστά του κρανίου και γενικότερα τα οστά (101).

Όλες αυτές οι τεχνικές χρησιμοποιούνται διαγνωστικά αλλά και θεραπευτικά, τόσο στην Ορθοπαιδική Χειρουργική όσο και σε διάφορες επεμβάσεις του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος (102, 103). Κι ενώ η περί της Ορθοπαιδικής ιατρική βιβλιογραφία βρίθεται άρθρων που συνδυάζουν όρους τεχνητής νοημοσύνης η οποία είναι πια πολύτιμη σε πολλά επίπεδα, πολύ πρόσφατα εμφανίστηκε στην αγγλική βιβλιογραφία ο όρος «Intelligent

Orthopaedics» που ίσως θα μπορούσαμε να αποδώσουμε ως «Ευφυής ή Νοήμων Ορθοπαιδική» μέσα σε πολλά εισαγωγικά, βεβαίως (102, 103).

3.2.3. Ο «ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ» ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΠΙΤΥΧΙΑΣ

Όσο βέβαια και αν βελτιώνονται θεαματικά οι επεμβατικές τεχνικές με την συμβολή της τεχνολογίας, ο «ανθρώπινος παράγοντας» σε διάφορα επίπεδα παραμένει κεντρικής σημασίας όπως και η βιβλιογραφία στηρίζει. Ο *Renouard* και οι συνεργάτες του σε ένα εξαιρετικό άρθρο του 2017 διερευνούν τον «ανθρώπινο παράγοντα» ως κύρια αιτία επιπλοκών στο πεδίο της Εμφυτευματολογίας, κατά κανόνα παραγνωρισμένο αφού στις σχετικές έρευνες μελετώνται συνήθως οι μηχανικές ή οι βιολογικές συνισταμένες των μετεγχειρητικών προβλημάτων (104).

Ακόμη όμως και όταν οι «ανθρώπινοι παράγοντες» εξετάζονται για τον πιθανό ρόλο τους στην θεραπευτική έκβαση, η περιγραφή τους είναι γενικόλογη και αδιευκρίνιστη στον χώρο της Ιατρικής σε αντίθεση με τους χώρους της Πυρηνικής Φυσικής, της υψηλού κινδύνου Βιομηχανίας ή της Αεροπορίας, όπου υπάρχει εκτενής μελέτη των δυσμενών επιπτώσεων τόσο της Νόησης (και ως Γνώσης) όσο και της Συμπεριφοράς. Σε αυτούς τους χώρους έχουν αναπτυχθεί λεπτομερή, αυστηρά πρωτόκολλα για την αποφυγή όπου είναι αυτό αδύνατον, ή τουλάχιστον στην ελαχιστοποίηση αυτών των επιπτώσεων.

Πεδία που πρέπει να διερευνηθούν σε βάθος αποτελούν λ.χ. η γνώση, η εμπειρία, η ικανότητα αξιοποίησης αυτών σε δεδομένη χρονική στιγμή (competence, performance), διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες όπως η εν γένει συμπεριφορά και στάση (attitude, behavior), το stress με την θετική αλλά και την αρνητική του επίδραση. Τα πρότυπα επιτυχημένου χειρισμού αυτών των παραμέτρων σε άλλους χώρους, μπορούμε να τα υιοθετήσουμε και αξιοποιήσουμε στην Ιατρική.

Στην ομάδα επίσης, του «ανθρώπινου παράγοντα» ανήκει και η συνεργασία μεταξύ των μελών των ιατρικών ομάδων αλλά και η επικοινωνία με τον ασθενή ο οποίος είναι και ως άτομο ένας ολόκληρος «άλλος ανθρώπινος παράγοντας» σε κομβική αλληλεξάρτηση με το αποτέλεσμα των επιλογών και χειρισμών μας (105). Στην συνεργασία μιας ομάδας παίζουν πολλά ρόλο και δεν πρέπει σε καμία φάση να παραβλέπουμε σε ποιο σημείο της προσωπικής καμπύλης εκμάθησής του, βρίσκεται το κάθε μέλος (106).

Σε κάθε περίπτωση, η δημιουργία Πρωτοκόλλων και καταλόγων ελέγχου (Protocols, Checklists) είναι ουσιαστικής σημασίας και όχι απλά μια τυπική διαδικασία (107). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει ασχοληθεί ιδιαίτερα με την δημιουργία τέτοιων χειρουργικών και θεραπευτικών λιστών και μάλιστα φροντίζει ιδιαίτερα την σαφήνιά τους σε οποιαδήποτε γλώσσα και αν τις μεταφράζει για να μην υπάρχουν παρερμηνείες και κωλύματα στην ένταξή τους στην καθ' ημέρα πρακτική των φορέων υγείας (107).

3.2.4. Ο ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ: ΑΣΗΨΙΑ ΚΑΙ ANTIBIOTIKH ΚΑΛΥΨΗ

Στα προαναφερόμενα πλαίσια της αυστηρής θέσπισης και τήρησης πρωτοκόλλων, εμπίπτουν εκείνα που αφορούν στην ασηψία, την αντισηψία, την απολύμανση των περιβαλλόντων υγειονομικών χώρων και την πρόληψη διασταυρούμενων μολύνσεων και λοιμώξεων. Σχετίζονται με πολλούς παράγοντες ενός ευρύτατου φάσματος που εξαπλώνεται από το επίπεδο του αρχιτεκτονικού σχεδιασμού των κτιρίων (είτε πρόκειται για μεγάλες μονάδες υγείας ή μεμονωμένα ιατρεία) έως του πώς εκπαιδεύουμε τους υγειονομικούς και το προσωπικό κάθε θέσης ευθύνης αλλά και τους ασθενείς μας για το πώς να κινούνται και να φέρονται γενικότερα, ώστε να προφυλάσσουν τον εαυτό τους και τους γύρω τους⁶⁴ (108).

Στο ζήτημα του μικροβιακού παράγοντα πέραν της αντιβιοτικής προφύλαξης που δίνεται με ένδειξη συγκεκριμένη για κάθε επέμβαση ανά περιοχή (109, 110) και φυσικά των σχημάτων για τις μετεγχειρητικές σχετικές επιπλοκές, στις επόμενες ενότητες θα αναφερθούμε αναλυτικά στην συσχέτιση της Στοματογναθικής υγείας με πιθανές επιμολύνσεις απομακρυσμένων ορθοπαιδικών χειρουργικών πεδίων. Η αντιβιοτική προφύλαξη είναι ούτως ή άλλως ένα πολυδιερευνημένο ζήτημα χωρίς μέχρι σήμερα, σαφή αποτελέσματα και διαμόρφωση συγκεκριμένου πρωτοκόλλου που οι κλινικοί γιατροί μπορούν να ακολουθήσουν, ακόμη και σε υγιείς ασθενείς που δέχονται θεραπεία με ενδοοστικά οδοντικά εμφυτεύματα⁶⁵ προκειμένου να ελαττώσουν την πρόιμη απώλειά τους. Στα επόμενα κεφάλαια θα εξετασθούν, πέραν της αντιβιοτικής αγωγής, συνολικά οι θετικοί και αρνητικοί ρόλοι της διαφόρων τύπων, φαρμακευτικής αγωγής στις αλληλεπιδράσεις της Ορθοπαιδικής με την υγεία της κρανιοπροσωπικής περιοχής και τα μεταβολικά νοσήματα.

⁶⁴http://www.dent.uoa.gr/fileadmin/dent.uoa.gr/uploads/usefull_files/infections2011.pdf, Accessed May 19th 2020

⁶⁵<https://www.aegisdentalnetwork.com/cced/2020/02/effectiveness-of-antibiotics-to-reduce-early-implant-loss-in-systemically-healthy-patients>, Accessed May 19th 2020

3.2.5. ΜΕΘΟΔΟΙ «ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ» ΤΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Μεταβολική «ενίσχυση» ή «βελτιστοποίηση» του οστικού και ιστικού υποστρώματος της περιοχής ενδιαφέροντός μας ή υποβοήθηση της ανταπόκρισής της στα θεραπευτικά σχήματα, μπορούμε να έχουμε και με άλλους τρόπους πέραν της φαρμακευτικής αγωγής.

Μέθοδοι όπως η Οζονοθεραπεία (111-125), η Φωτοδυναμική θεραπεία (126-134), η ενίσχυση μέσω συμπληρωμάτων διατροφής ή ειδικού τύπου διατροφής (θα αναφερθούμε σχετικά στο 6^ο κεφάλαιο) έχουν μελετηθεί αυτόνομα ή και συνδυαστικά για την κρανιοπροσωπική χώρα και τον υπόλοιπο οργανισμό και τα αποτελέσματα χρησιμοποιούνται για εξαγωγή συμπερασμάτων και χρήση τους από την μία περιοχή στην άλλη. Εννοείται πως η επιλογή και παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών είναι απολύτως ενδεικτική του τεράστιου εύρους, σε αριθμό και είδος των μελετών που ήδη υπάρχουν και πολλαπλασιάζονται συνεχώς.

3.2.6. ΚΟΙΝΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι διαγνωστικές μέθοδοι που περιλαμβάνουν απεικονιστικές τεχνικές και αιματολογικούς ή άλλους βιοδείκτες μπορεί να βασίζονται μεν στις ίδιες αρχές αλλά έχουν πολύ συχνά μεγάλες διαφορές. Οι απεικονιστικές λ.χ. μέθοδοι απαιτούν συχνά διαφορετικό εξοπλισμό λόγω των ιδιαιτεροτήτων στην μορφολογία, στην ανατομική γεωμετρία, στην προσβασιμότητα αλλά και στις ποιοτικές και ποσοτικές διαφορές της σύνθεσης και της σύστασης των ιστών γενικά και των οστών, ιδιαίτερα. Οι βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού επίσης έχουν τροποποιημένη σημασία, βαρύτητα και χρησιμότητα για την διάγνωση, την παρακολούθηση και την πρόγνωση ανά περιοχή και θα αναλυθούν στο 4^ο κεφάλαιο. Η Θεραποδιαγνωστική που συνδυάζει πρακτικές Διάγνωσης και Θεραπείας ταυτόχρονα, θα αναλυθεί στο 6^ο κεφάλαιο.

3.2.7. ΤΡΑΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗ, ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Όπως ήδη αναλύσαμε στην αρχή αυτού του κεφαλαίου, το ανθρώπινο σώμα και από την μυοσκελετική του προοπτική, λειτουργεί «αλυσιδωτά» ως ενιαίο σύνολο από την κεφαλή έως τα άκρα και έτσι πρέπει να το προσεγγίζουμε και σε μια πληθώρα καταστάσεων που εκτείνονται από το σοβαρό πολλαπλό και σύνθετο τραύμα έως συμβάντα που απαιτούν ιατροδικαστική προσέγγιση αλλά και την ορθοπαιδική αξιολόγηση ασθενών ή ακόμη και την συμβουλευτική υγιών ατόμων που επιθυμούν λ.χ. να ασχοληθούν ερασιτεχνικά ή επαγγελματικά με τον αθλητισμό. Όσοι εμπλέκονται σε οποιονδήποτε τομέα από όλους αυτούς, οφείλουν να έχουν γνώση του πώς το ένα πεδίο επηρεάζει το άλλο, να ακολουθούν

αυστηρά τα πρωτόκολλα που ενδείκνυνται για την κάθε περίπτωση και να εκτελούν τις απαραίτητες διαδικασίες που προτείνονται προς την εξασφάλιση και προστασία του κάθε ατόμου που περιθάλπουν. Η Τραυματολογία, πιο συγκεκριμένα, είναι αυταπόδεικτο πως πρέπει να προσεγγίζει ενιαία το άτομο, ακόμη και στις πιο «απλές» και «ακίνδυνες» θεωρητικά περιπτώσεις, πολύ περισσότερο δε στους πολυτραυματίες, που η προσέγγιση ξεκινά από την κρανιοπροσωπική χώρα με την εξασφάλιση των αεραγωγών οδών και την διαπίστωση κρανιοεγκεφαλικών κι αυχενικών κακώσεων.

Στον τομέα της Τραυματολογίας που απαιτείται η άμεση, κατεπείγουσα και άριστα συντονισμένη παρέμβαση πολλών ειδικοτήτων, έχει αναπτυχθεί πληθώρα αναλυτικών και αυστηρά καθορισμένων πρωτοκόλλων ενεργειών, τα οποία μελετώνται και συγκρίνονται ως προς την αποτελεσματικότητά τους διαρκώς κι έτσι συνεχώς εξελίσσονται και τεκμηριωμένα βελτιώνονται (150-152). Ακόμη και στα λιγότερο τραυματικά περιστατικά, όπως μια πτώση που μπορεί να έχει λ.χ. ως μόνη εμφανή συνέπεια, έναν οδοντικό τραυματισμό επιβάλλεται μια διερεύνηση του εάν συνυπάρχει και κάποιου άλλου είδους «άδηλη» αρχικά επίπτωση. Είναι κατανοητό λοιπόν πως ιδανικά θα έπρεπε να υπάρχουν αλγόριθμοι (153) που να ακολουθούνται από όλες τις ειδικότητες οι οποίες ενδέχεται να εμπλακούν στην διαχείριση ανάλογων περιστατικών.

Αντίστοιχα στο Ιατροδικαστικό πεδίο, που σχετίζεται άμεσα με το Τραύμα του Μυοσκελετικού και του Κρανιοπροσωπικού συστήματος τα εμφανή κλινικά σημεία σε μια περιοχή επιβάλλουν περαιτέρω διερεύνηση σε άλλες περιοχές, για αποκλεισμό άσκησης Βίας και κατεύθυνση των περαιτέρω χειρισμών. Τέλος η φυσική εξέταση ατόμων όλων των ηλικιών, καλό είναι να μην είναι απλά τυπική και διεκπεραιωτική αλλά ουσιαστική και λεπτομερής καθώς θέματα που μπορεί να μοιάζουν άσχετα, τελικά παίζουν πολύ μεγάλο ρόλο.

Ενδεικτικά, για παράδειγμα, έχει εξετασθεί εάν υπάρχει διαφορά στην εκδήλωση διαταραχών της ΚΓΔ ανάμεσα σε αθλητές ή μη αθλητές (τόσο άνδρες όσο και γυναίκες) και παρόλη την αρνητική ισχυρή συσχέτιση, η μελέτη και μόνο του θέματος και η ανάπτυξη ενός συλλογισμού καταδεικνύει στοιχεία που μπορεί να επηρεάσουν την διαγνωστική ή θεραπευτική μας τακτική. Σε άλλη περίπτωση, η υγεία της στοματογναθικής περιοχής μπορεί να επηρεάσει τις επιδόσεις των επαγγελματιών (elite) αθλητών ή όσων ασχολούνται με τον πρωταθλητισμό και οι Ορθοπαιδικοί που ανήκουν στα ιατρικά τους teams είναι κάτι που, εάν είχαν υπόψη τους, θα μπορούσαν να ενημερώσουν για αυτήν την έστω μικρή

διαφορά που σε αυτά τα επίπεδα της απόδοσης στο δέκατο του δευτερολέπτου, μπορεί να αποβεί καθοριστική για την επιτυχία ή την αποτυχία (135, 136). Εξάλλου ενώ ήδη είδαμε πως η Οδοντική Σύγκλειση και ο στοματικός τύπος αναπνοής επηρεάζουν την στάση του σώματος ή ότι οι διαταραχές της ΚΓΔ μπορεί να συσχετίζονται για παράδειγμα με πόνο στην Σπονδυλική Στήλη (ανεξαρτήτως του εάν υπάρχει αιτιολογική οδός ή απλά «μοιράζονται» κάποιους κοινούς παράγοντες κινδύνου) (137), δύσκολα κάποιος θα σκεφτόταν πως ισχύει και η αντίστροφη σχέση με την στάση του άκρου ποδός να συσχετίζεται με ορθοδοντικά προβλήματα (138) στα παιδιά ή πως η αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου (στην οποία πρώτος αναφέρθηκε ο Ιπποκράτης, το 390 π.Χ.)⁶⁶ μπορεί να συσχετίζεται με ανάπτυξη προσωπικής ασυμμετρίας με όλα τα επακόλουθα και τους φαύλους μυοσκελετικούς κύκλους που δημιουργούνται (139). Είναι χαρακτηριστικό πως ο σχεδιασμός μιας Ορθογναθικής επέμβασης οφείλει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες που σχετίζονται με την στάση του σώματος και διάφορα ορθοπαιδικά θέματα (140, 141).

Στρέφοντας πάλι το ενδιαφέρον μας σε όσους ασκούνται, είναι αξιοσημείωτο πως έχει διερευνηθεί εάν η χρήση ενδοστοματικών ναρθήκων διαφόρων τύπων (που ως σκοπό όλοι, έχουν να προστατεύουν την οδοντογναθική ακεραιότητα κατά την διάρκεια των αθλητικών δραστηριοτήτων) μπορεί ως παράπλευρη συνέπεια να έχει τον επηρεασμό της ισοκινητικής μυϊκής ικανότητας και της αναερόβιας δύναμης των κάτω άκρων ή κάποιων αιματολογικών δεικτών (142, 143). Υπάρχει βέβαια και η άποψη των Hanke *et al.* (2007), σε δημοσίευση τους, το 2007 πως ενώ πολύ ενδιαφέρον έχει γενικά επιδειχθεί για την ανίχνευση της συσχέτισης μεταξύ ορθοπαιδικών και οδοντικών (στοματογναθικών) ευρημάτων, οποιαδήποτε αποτελέσματα έχουν υπάρξει, δεν αντέχουν την αυστηρή κριτική (144). Η έρευνά τους περιελάμβανε δημοσιευμένη από το 1926 έως το τέλος του 2005, βιβλιογραφία ενώ οι ανάλογες έκτοτε δημοσιεύσεις έχουν αυξηθεί σταθερά και ανεξαρτήτως του αν παρουσιάζουν καλό σχεδιασμό και τεκμηριωμένα αποτελέσματα, σίγουρα καθοδηγούν την κλινική σκέψη προς θέματα που τουλάχιστον αξίζουν διερεύνηση.

Έως εδώ λοιπόν, αναφερθήκαμε σε κοινές αρχές που διέπουν τις αμφίδρομες σχέσεις της Κρανιοπροσωπικής Υγείας με την Ορθοπαιδική ενώ υπάρχει και το ακόμη γενικότερο πλαίσιο αναφοράς όπου λ.χ. η οδοντοστοματική υγεία επηρεάζεται κι επηρεάζει την γενική υγεία σε επίπεδο γενικών νοσημάτων (σακχαρώδους διαβήτη, καρδιαγγειακών

⁶⁶«...όταν δε ισχίον εκπαλές γένηται ες το έσω μέρος εκ γενετής...», δηλαδή «...όταν όμως το ισχίο εξαρθρωθεί προς τα μέσα εκ γενετής...» (Ιπποκράτους, «Περί άρθρων», Κεφ. 53, παράγ. 65).

προβλημάτων, γέννηση πρόωρων κι ελλιποβαρών νεογνών, κ.α.)⁶⁷, τα οποία με την σειρά τους, παίζουν ρόλο στην ορθοπαιδική υγεία και την διαχείρισή της.

Στις δύο επόμενες ενότητες θα αναλύσουμε την κάθε συνιστώσα πορεία αυτών των αλληλεπιδράσεων ανεξάρτητα, κατά το δυνατόν, αν και αυτονόητο βέβαια είναι, πέραν όλων αυτών πως η εξέλιξη των διαφορετικών κλάδων της Επιστήμης εμπνέει και ενισχύει την Έρευνα και των υπολοίπων κλάδων ώστε όλοι μαζί να προοδεύουν με ταχύτερους ρυθμούς και πιο αποτελεσματικά από όσο θα μπορούσε ο καθένας μεμονωμένα.

3.3. ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ ΣΕ ΘΕΜΑΤΑ ΤΗΣ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Ανακεφαλαιώνοντας λοιπόν όσα ήδη εξετάσαμε για την επίδραση της Ορθοπαιδικής στην Κρανιοπροσωπική Υγεία, έχουμε την λειτουργία των μυοσκελετικών αξόνων από τα άκρα προς την κεφαλή και το αντίστροφο με κύριες επιρροές στη στάση (του σώματος γενικά και της Σ.Σ. ιδιαίτερα), στην οδοντική σύγκλιση και στις Κροταφογναθικές Διαρθρώσεις. Ακολούθως η Μυολειτουργική Θεραπεία του στοματογναθικού συστήματος ή Στοματοπροσωπική Μυολογία βασίζει τις αρχές της στην Ορθοπαιδική ενώ παράλληλα οι αθλητές υψηλού επιπέδου (όπως και όλοι άλλωστε) έχουν επιπλέον λόγους για να προτρέπονται σε επιμελή φροντίδα της στοματικής τους υγείας με κίνητρο την βελτιστοποίηση των επιδόσεών τους. Επιπροσθέτως εξετάζουμε τους εξής άξονες:

3.3.1. ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΩΝ ΠΤΩΣΕΩΝ

Η Ορθοπαιδική ασχολείται κατεξοχήν με τις συνέπειες των Πτώσεων, στις οποίες συχνά περιλαμβάνεται το οδοντικό και κρανιοπροσωπικό Τραύμα. Συνήθη αίτια αποτελούν η γενικότερη Ευπάθεια και η Σαρκοπενία ενώ έχει μελετηθεί πως το «μοτίβο» πρόκλησης της Πτώσεως επηρεάζει και το είδος του τραύματος της κρανιοπροσωπικής περιοχής (α. ο ασθενής γλιστρά, σκοντάφτει ή μπερδεύει το βήμα του, β. από απώλεια συνείδησης, γ. πτώση από σκαλιά, δ. πτώση από ύψος, όλα με τις υποκατηγορίες τους) (145, 146).

Έχει ιδιαίτερα μελετηθεί ο συσχετισμός συνύπαρξης κρανιοπροσωπικού τραύματος που είναι κατά κανόνα εμφανές, με τραύματα της Σ.Σ. που μπορεί ενώ υπάρχουν, να λανθάνουν της προσοχής αρχικά και ή σύσταση είναι να αυξάνεται ο δείκτης υποψίας για περαιτέρω διερεύνηση κι έγκαιρη αντιμετώπισή τους (147). Αυταπόδεικτο επίσης είναι πως

⁶⁷<https://aaosh.org/>, Accessed May 19th 2020

ορθοπαιδικοί ασθενείς τουλάχιστον κατά τον χρόνο αποθεραπείας τους είναι επιρρεπείς σε νέες πτώσεις εξαιτίας πολλών παραγόντων αντικειμενικών και υποκειμενικών αν και αρχικά τουλάχιστον, συνήθως προσέχουν ιδιαίτερα (148-156).

3.3.2. *ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ*

Ευνόητο είναι πως τα ορθοπαιδικά προβλήματα που επηρεάζουν όχι μόνο την αντικειμενική ευχέρεια κινητικότητας του ασθενούς αλλά και την ψυχολογική του διάθεση να φροντίσει άλλα θέματα υγείας του (ίσως και λόγω του εμπλεκόμενου πόνου), έχουν σαν αποτέλεσμα την αμέλεια της στοματικής υγιεινής για διάστημα ικανό να δημιουργηθούν νέα ή να επιδεινωθούν ήδη προϋπάρχοντα προβλήματα. Αυτά τα προβλήματα όπως θα δούμε στην επόμενη ενότητα με την σειρά τους, αντίστροφα επηρεάζουν την ορθοπαιδική υγεία των ασθενών μέσω παρέμβασης στην εξέλιξη των χειρουργικών επεμβάσεων ή στην αρτιότητα των ορθοπαιδικών προθέσεων, λόγω επιμόλυνσης των χειρουργημένων πεδίων.

Οι θεράποντες ιατροί έχοντας αυτά τα δεδομένα υπόψη τους, μπορούν να κινητοποιήσουν προς εντατικοποίηση της στοματικής φροντίδας των ασθενών τους είτε με επισήμανση του ρόλου της σωστής υγιεινής και φροντίδας ή και με την σύσταση για χρήση εξειδικευμένων μέσων και προϊόντων εντατικής φροντίδας για το απαραίτητο διάστημα.

3.3.3. *ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΜΕ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ*

Η Φαρμακευτική αγωγή (πέραν της αντιβιοτικής αγωγής που αναφέρεται στην επόμενη ενότητα) που χορηγείται υπό την αρμοδιότητα των Ορθοπαιδικών με επιπτώσεις στην Στοματική Υγεία, θα εξετασθούν στο 4^ο κεφάλαιο μια και συνήθως στοχεύουν σε προβλήματα που σχετίζονται με μεταβολικά νοσήματα των οστών ή νοσήματα στα οποία επηρεάζεται ποικιλοτρόπως ο οστικός μεταβολισμός (κακοήθη νεοπλάσματα).

3.3.4. *ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΟΣΤΑΤΗ ΤΟΥ FROST*

Ασχοληθήκαμε κατά τον σχολιασμό των βιολογικών αρχών με το εάν οι διαφορετικές οστικές περιοχές «μοιράζονται» ίδια βιολογία και αν η οστική «ποιότητα» και μεταβολική δραστηριότητα της Κρανιοπροσωπικής περιοχής είναι ανάλογες και αλληλοεξαρτώμενες με τον υπόλοιπο σκελετό.

Έτσι ενώ είναι γενικά παραδεκτό και τεκμηριωμένο πως η άσκηση λειτουργεί ευεργετικά ενδυναμώνοντας και βελτιώνοντας το οστικό σύνολο, δεν υπάρχουν στοιχεία για το

κρανιοπροσωπικό οστικό υπόστρωμα (157). Εάν η γενική οστική υγεία είναι ανάλογη της οστικής κρανιοπροσωπικής υγείας, μπορεί η γνώση αυτή να λειτουργεί ενδεικτικά σε διάφορες περιστάσεις που χρειάζεται να γνωρίζουμε προκαταβολικά το πεδίο επέμβασής μας πέρα από τις απεικονιστικές τεχνικές και τον τύπο του ιστικού ουλικού βιότυπου, που επίσης μας δίνουν κάποια στοιχεία και καθοδηγούν το σχέδιο θεραπείας μας και την επιλογή των πιο κατάλληλων από μια πληθώρα διαθέσιμων τεχνικών και βιοϋλικών που υπάρχουν.

Επίσης εάν η αρχή ότι η μυϊκή δραστηριότητα καθοδηγεί ευεργετικά τον μεταβολισμό του υποκείμενου οστού, ισχύει και στην κρανιοπροσωπική περιοχή, θα μπορούσε να διερευνηθεί η δυνατότητα «άσκησης» των κρανιοπροσωπικών μυών με διάφορους τρόπους, οι οποίοι ήδη έχουν προταθεί (158, 159). Ίσως εάν διευρυνόταν η γνώση μας για το πώς η φυσική δραστηριότητα επηρεάζει τον οργανισμό σε μοριακό επίπεδο⁶⁸ θα διαφωτίζονταν και νέοι τρόποι βελτίωσης του κρανιοπροσωπικού οστικού συνόλου (160, 161).

3.4. ΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΣΕ ΘΕΜΑΤΑ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ

Όπως ήδη αναλύσαμε στην 1^η ενότητα αυτού του κεφαλαίου, περί Οδοντοπροσωπικής Ορθοπαιδικής, η ομαλή και φυσιολογική κρανιοπροσωπική (τόσο μυϊκή όσο και συνολική) λειτουργία αποτρέπει σοβαρά προβλήματα στον υπόλοιπο οργανισμό σε επίπεδο σωστής Στάσης και ανεμπόδιστης κίνησης, μυϊκής ομαλής λειτουργίας, αποφυγής μυϊκού σπασμού και γενικότερα πόνου και πολλών άλλων συνοδών παθολογικών ευρημάτων.

Η σωστή οδοντική σύγκλιση, η αρμονική λειτουργία των Κροταφογοναθικών Διαρθρώσεων, η σωστή στάση της κεφαλής, η απρόσκοπτη δυνατότητα αναπνοής, όπως θα αναλύσουμε στην ενότητα της Πνευμονολογίας, στο 6^ο κεφάλαιο καθώς και η καλή όραση, η φυσιολογική ακοή, η έλλειψη ύπαρξης για μεγάλες χρονικές περιόδους, παθολογικών μικροβιακών φορτίων αποτελούν σημαντικούς παράγοντες εξασφάλισης της ορθοπαιδικής υγείας και την βέλτιστη πορεία των ανάλογων θεραπευτικών παρεμβάσεων όταν απαιτούνται.

Είδαμε εξάλλου πώς η καλή κατάσταση στοματικής υγείας επηρεάζει τις αθλητικές επιδόσεις οι οποίες και από μια άλλη σκοπιά είναι ευνόητο πως εξασφαλίζονται ακόμη περισσότερο μέσω της ανεμπόδιστης αναπνοής αλλά και του ομαλού ύπνου, δύο

⁶⁸<https://commonfund.nih.gov/MolecularTransducers>, Accessed May 19th 2020

παράγοντες που σαφώς επηρεάζονται από το κρανιοπροσωπικό επίπεδο ομαλής λειτουργίας. Υπό μια ευρύτερη επίσης έννοια κρανιοπροσωπικής υγείας, η φυσιολογική εγκεφαλική, νευρολογική και ορμονική λειτουργία με όλες τους τις καθοριστικές για την οστική υγεία παραμέτρους παίζουν κομβικό ρόλο στην ορθοπαιδική υγεία. Επιπροσθέτως εξετάζουμε τους εξής άξονες:

3.4.1. ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Αποτελεί κοινά αποδεκτή γνώση τις τελευταίες δεκαετίες, η αλληλεπίδραση της στοματικής με την γενική υγεία και η επίδραση της πρώτης σε καταστάσεις (ανάμεσα σε άλλες) όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης (162) ή η γέννηση πρόωρων ή ελλιποβαρών νεογνών (163, 164). Η βιβλιογραφία βρίθει τεκμηρίωσης των σχέσεων του Διαβήτη με την οστική υγεία (165) όπως και έντονα διερευνάται η σχέση φυσιολογικού βάρους κατά την γέννηση αλλά και του χρόνου του τοκετού με την μετέπειτα πορεία της οστικής υγείας του ατόμου (166).

3.4.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑΤΟΣ

Ο όρος μικροβίωμα προτάθηκε από τον βραβευμένο, το 1958, με βραβείο Nobel, Dr Joshua Lederberg για να «...επισημάνει την οικολογική κοινότητα των συμβιωτικών αλλά και των παθογόνων μικροοργανισμών που μοιράζονται τον χώρο του σώματός μας και μέχρι στιγμής έχουν αγνοηθεί ως καθοριστικοί παράγοντες υγείας και ασθένειας»⁶⁹. Ως δυσβίωση (μια κατάσταση που συνδέεται με ασθένεια) στην στοματική κοιλότητα, χαρακτηρίζεται η απόκλιση από την σύνθετη ισορροπία μεταξύ των ειδών που κατοικούν εκεί ώστε να εξασφαλίζεται η διατήρηση μιας υγιούς κατάστασης (ευβίωση-συμβίωση)⁷⁰.

Η δυσβίωση της στοματικής κοιλότητας μπορεί να επιφέρει και εντοπισμένες συνέπειες σε άλλα όργανα του ανθρώπινου σώματος ή ακόμη και συστηματικές συνέπειες. Έτσι, έχει προταθεί ότι τα στοματικά βακτηρίδια μπορεί να παίζουν ρόλο σε έναν αριθμό συστηματικών νόσων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής νόσου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, του καρκίνου του παχέος εντέρου και του διαβήτη (167).

3.4.3. Ο ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Κι ενώ υπό το πρίσμα της συσχέτισης στοματικής- συστηματικής υγείας έχει διερευνηθεί αρκετά το πεδίο της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, η Βιβλιογραφία μοιάζει να αγνοεί, να μην

⁶⁹https://en.wikipedia.org/wiki/Joshua_Lederberg, Accessed May 19th 2020

⁷⁰eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/MED738, Accessed May 19th 2020

αξιολογεί ιδιαίτερα ή να παραβλέπει και εντελώς, το πεδίο της Ορθοπαιδικής υγείας, τόσο στα πλαίσια που ήδη αναφέραμε όσο και στο πλαίσιο του μικροβιακού παράγοντα που εκτείνεται από το επίπεδο της Πρόληψης έως και (κυρίως) στα διάφορα στάδια της πορείας ενός ασθενούς με πιθανές επιμολύνσεις απομακρυσμένων από την κεφαλή, ορθοπαιδικών χειρουργικών πεδίων. Η επιμόλυνση του χειρουργικού πεδίου στην Ορθοπαιδική αποτελεί εξαιρετικά δυσάρεστη και δύσκολη στην διαχείρισή της επιπλοκή (για πολλούς λόγους που περιλαμβάνουν την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων αντιβιοτικών, ειδικών για το συγκεκριμένο μικροβιακό φάσμα που εμπλέκεται σε κάθε περίπτωση, την δυνατότητα βιοδιαθεσιμότητας στην συγκεκριμένη περιοχή που απαιτείται η δράση τους αλλά και την υποχρέωση όλων μας να είμαστε απόλυτα φειδωλοί στην αλόγιστη και μη τεκμηριωμένη χρήση τους).

Ενδεικτικά, σε ανασκόπηση του 2015 (109) αναφέρεται ότι από τα 30 εκατομμύρια (!!!) επεμβάσεων στις Η.Π.Α., το 2% εμπλέκεται σε επιμολύνσεις του χειρουργικού πεδίου με τους δείκτες θνησιμότητες να αυξάνονται κατά 2-3 φορές, μετά από επιμόλυνση ενώ άλλες πηγές ανεβάζουν κατά πολύ και τα ποσοστά (έως και 14-16%). Κι ενώ είναι κοινά αποδεκτή η χρήση αντιβίωσης στα ορθοπαιδικά χειρουργεία τόσο για τα «ανοικτά» τραύματα όσο και για τις «καθαρές» επεμβάσεις (clean orthopedic operations), όπως οι ολικές αρθροπλαστικές ισχίου και γόνατος καθώς επίσης και στην τοποθέτηση ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων, ακόμη και σήμερα εξελίσσεται ένας πολύ έντονος διάλογος χωρίς να καταλήγει σε σαφή συμπεράσματα για το είδος, την δοσολογία, την χρονική διάρκεια και τον τρόπο χορήγησης των καταλληλότερων αντιβιοτικών σχημάτων⁷¹ (168, 169). Ο ΠΟΥ⁷² περιλαμβάνει στις λίστες ελέγχου του την προφυλακτική αντιβίωση για τα ορθοπαιδικά χειρουργεία.

3.4.4. ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Ως Περιεγχειρητική φροντίδα χαρακτηρίζεται το σύνολο των ενεργειών προ και μετά των χειρουργικών επεμβάσεων ώστε να βελτιστοποιηθεί η δυνατότητα μιας καλής έκβασης και να ελαχιστοποιηθούν οι αστάθμητοι παράγοντες και οι πιθανές επιπλοκές. Ο έλεγχος της ύπαρξης μικροβιοφορίας σε άλλες εστίες του σώματος, που αφορούν σε λοιμώξεις άλλων οργανικών συστημάτων όπως η στοματική κοιλότητα, το δέρμα, κ.λπ. που υφίσταται προεγχειρητικά ή πιθανώς να προκύψει μετεγχειρητικά είναι απαραίτητος ώστε να αποφεύγονται οι επιπλοκές, ιδιαίτερα όταν εμπλέκονται προθέσεις, οπότε το κρίσιμο

⁷¹<http://www.esrahellas.gr/uploads/files/%CE%B1%CE%BD%CF%84%CE%B9%CF%83%CE%B7%CF%88%CE%B9%CE%B1.pdf>, Accessed May 19th 2020

⁷²<https://www.who.int/gpsc/appendix25.pdf>, Accessed May 19th 2020

χρονικό διάστημα εκτείνεται και πέραν του διαστήματος επούλωσης της περιοχής επέμβασης.

Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος λ.χ. (που συχνά αποικίζει την ρινική περιοχή) καθώς αποτελεί τον κυριότερο λοιμογόνο μικροοργανισμό που προσβάλλει τις αρθροπλαστικές ισχίου και αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση λοίμωξης, ακόμη και ένα έτος μετεγχειρητικά είναι σημαντικό να εντοπίζεται (με καλλιέργεια ρινικού εκκρίματος) και να ελέγχεται κατά το δυνατόν (παραμένει σε ποσοστό 20-30%) με σχολαστική απολύμανση της περιοχής (χρήση βακτηριοκτόνου αλοιφής ή ρινικών εκνεφωμάτων).

Όταν υπάρχει η πολυτέλεια του χρόνου στον προγραμματισμό μιας επέμβασης καλό είναι να υπάρχει συνεργασία των ορθοπαιδικών και των οδοντιάτρων για τον έλεγχο οποιασδήποτε στοματικής φλεγμονής και την αποκατάσταση της στοματικής υγείας προ της χειρουργικής επεμβάσεως ιδιαίτερα όταν εμπλέκονται προθέσεις. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται επίσης ο οδοντιατρικός χειρισμός των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ανάλογες επεμβάσεις ακόμη και όταν περάσει μεγάλο χρονικό διάστημα για την αποφυγή μεθύτερων επιμολύνσεων.

Πάντα είναι ωφέλιμη η υπενθύμιση της σημασίας της καλής στοματικής υγείας για την ορθοπαιδική υγεία από τους ορθοπαιδικούς, ώστε να κινητοποιούνται κατάλληλα οι ασθενείς καθώς μετά από την αντιμετώπιση τέτοιων σοβαρών καταστάσεων δύσκολα θα σκεφτούν μόνοι τους πως η οδοντιατρική φροντίδα μπορεί να συμβάλλει στην καλή εξέλιξη της ορθοπαιδικής τους πορείας. Η Αμερικανική Ακαδημία Ορθοπαιδικών Χειρουργών δίνει ιδιαίτερη βαρύτητα στην έκδοση μιας πληθώρας αναλυτικών Οδηγών με Συστάσεις Ενεργειών που πρέπει να ακολουθούνται ώστε να διασφαλίζεται κατά το δυνατόν περισσότερο η υγεία του πληθυσμού⁷³.

Σίγουρα η βιβλιογραφία τεκμηριώνει την χρήση αντιβιοτικής κάλυψης σε πολλές περιπτώσεις με διαφορές όμως στα επιμέρους στοιχεία όπως προαναφέραμε και η επιλογή του καταλληλότερου σχήματος αγωγής απαιτεί λεπτομερή διερεύνηση και ισχυρή τεκμηρίωση⁷⁴ (170-172).

⁷³ <https://www.aaos.org/quality/quality-programs/tumor-infection-and-military-medicine-programs/orthopaedic-implant-infection-in-patients-undergoing-dental-procedures/>, Accessed May 19th 2020

⁷⁴ <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/antibiotic-prophylaxis>, Accessed May 19th 2020

3.4.5. ΜΑΣΗΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ

Στις επιρροές της κρανιοπροσωπικής υγείας, εμπλέκεται και εμμέσως και με άλλον τρόπο, η καλή στοματική υγεία πέρα από το επίπεδο της φλεγμονής καθώς το επίπεδο της ικανοποιητικής μασητικής απόδοσης βοηθά στην σωστή σίτιση του ασθενούς η οποία είναι καθοριστική για την σκελετική υγεία, ιδιαίτερα με την πάροδο των ετών, όπως θα αναλύσουμε και στην ενότητα της Ευπάθειας, στο 5^ο κεφάλαιο. Το τελευταίο που θέλουμε είναι οι ασθενείς μας που πρέπει να ακολουθούν κανόνες συγκεκριμένης σύνθεσης στην διατροφή τους ώστε να αποφύγουν τα επακόλουθα του υποσιτισμού, πέραν των δυσκολιών ανορεξίας που συνήθως έχουν, να αντιμετωπίζουν ταυτόχρονα προβλήματα με αδυναμία μάσησης των σωστών αλλά σχετικά σκληρών τροφών (λ.χ. πρωτεΐνης από κρέας, φρούτων, λαχανικών).

Ολοκληρώνοντας λοιπόν, αυτό το κεφάλαιο, είναι εμφανές πώς μια διαφορετική προσέγγιση στοιχείων που είναι λίγο έως πολύ, κοινά γνωστά, μπορεί να προκαλέσει μια ευεργετική αλλαγή στην προσέγγιση των ασθενών μας και την εξασφάλιση της ομαλής πορείας της υγείας τους στο πέρασμα του χρόνου. Η καταγραφή των διαθέσιμων σήμερα άπλετων γνώσεων υπήρξε αναγκαστικά περιορισμένη αλλά στόχο αποτελούσε η επισήμανση συσχετισμών, συχνά υποτιμημένων, που με περαιτέρω ανίχνευση και διαφώτιση, πραγματικά μπορούν να αποβούν καθοριστικοί στην έκβαση των χειρισμών μας σε κάθε τύπο περιστατικού.

Ιδιαίτερως ωφέλιμη μπορεί να σταθεί η γνώση αυτών των συσχετισμών σε επίπεδο Πρόληψης ενώ πραγματικά αποτελεσματική θα ήταν η διαμόρφωση αλγορίθμων που θα ακολουθούνται σε όλα τα επίπεδα Παροχής Περίθαλψης. Η Ορθοπαιδική Υγεία πρέπει να «μπει στο κάδρο» των ευρέως διαδεδομένων, παγκοσμίως Διασυνδέσεων Συστηματικής και Στοματικής Υγείας (Oral-Systemic Connections) που έως σήμερα περιλαμβάνουν από το εύρος των Μυοσκελετικών νόσων, σχεδόν μόνο την Ρευματοειδή Αρθρίτιδα με αρνητικά αποτελέσματα για την εξασφάλιση της γενικής Υγείας κι Ευεξίας των ασθενών μας. Εξάλλου, η ροή της Πληροφορίας από την Έρευνα ανάμεσα στους Ορθοπαιδικούς προσανατολισμού, επιστήμονες και σε εκείνους που έχουν αναπτύξει ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε τομείς της Κρανιοπροσωπικής χώρας, μόνο όφελος θα μπορούσε να προσκομίσει στην πρόοδο της εξέλιξης σε όλα τα πεδία, όσο αν και αυτά, εκ των πραγμάτων έχουν μεν εξειδικευτεί σε υψηλό βαθμό αλλά και κατακερματιστεί, παράλληλα.



*“Your face, my thane, is a book, where men may read strange matters”⁷⁵
Lady Macbeth to Macbeth*

4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΠΕΔΙΑ ΣΧΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η φράση της Λαίδης Μάκβεθ προς τον Μάκβεθ: «Το πρόσωπό σου, Κύριέ μου, μοιάζει με βιβλίο που μπορεί οι άνθρωποι να “διαβάζουν” “περίεργα” ζητήματα...» μοιάζει να χρησιμοποιείται πολύ συχνά στην Ιατρική αρθρογραφία (έντυπη ή ηλεκτρονική) των κρανιοπροσωπικών προβλημάτων υγείας όπως και σε διαδικτυακές ιστοσελίδες των σχετικών επιστημονικών φορέων (14). Ίσως αυτό καταδεικνύει και από μια άλλη θεώρηση, πόσο περίπλοκα θεωρούνταν πάντα, τα γενικότερα θέματα υγείας της περιοχής του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος.

Αλήθεια που ισχύει σε εμφατικό βαθμό και για τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών (MNO) γενικότερα, μια και συχνά είναι ασυμπτωματικά κι εξελίσσονται χωρίς κλινικά σημεία για μεγάλο χρονικό διάστημα. Πολλοί ανυποψίαστοι ασθενείς αντιλαμβάνονται την

⁷⁵Λαίδη Μάκβεθ προς Μάκβεθ: Το πρόσωπό σου, Κύριέ μου, μοιάζει με βιβλίο που μπορεί οι άνθρωποι να «διαβάζουν» περίεργα ζητήματα. Φωτογραφία από την παραγωγή του 1955, με τους Βίβιαν Λι και Λώρενς Ολιβιέ.

ύπαρξή τους σε μεταγενέστερο από την έναρξή τους, χρονικό σημείο, συνήθως με την παρουσία κάποιας σκελετικής ή εξωσκελετικής επιπλοκής. Σε αυτό το κεφάλαιο λοιπόν, θα χαρτογραφήσουμε συνοπτικά τα πεδία της αλληλεπίδρασης των ΜΝΟ και της υγείας της κεφαλής και των σχετιζομένων περιοχών. Είναι γεγονός πως οι αλλαγές σε επίπεδο σύστασης και μικροαρχιτεκτονικής του σκελετικού οστού, συντελούνται με πολύ αργό ρυθμό και η διάγνωσή τους τίθεται με την επέλευση επιπλοκών προχωρημένων σταδίων της κάθε νόσου. Οι επιπλοκές κατά κανόνα, περιλαμβάνουν μη αναμενόμενα ή μη δικαιολογημένα (στις συγκεκριμένες συνθήκες) κατάγματα ή την διαταραχή της φυσιολογικής λειτουργίας διαφόρων οργάνων.

Εδώ ακριβώς, συνάδελφοι οδοντιατρικών ειδικοτήτων θα μπορούσαν να παρέμβουν καταλυτικά για το στάδιο εντοπισμού της εξέλιξης του εκάστοτε ΜΝΟ, μέσω των ακτινολογικών εξετάσεων και τις τυχόν βιοψίες οστού, που πραγματοποιούνται, έτσι κι αλλιώς, για άλλους λόγους. Με αυτόν τον τρόπο, η επιπλέον ακτινοβολία αλλά και η οικονομική επιβάρυνση του ασθενούς όπως και η χρονική και σωματική του ταλαιπωρία παραμένουν στο ελάχιστο δυνατόν ενώ τυχόν εγκαίριότερη διάγνωση ενός ΜΝΟ, σε οποιοδήποτε σημείο του σκελετού, του προσφέρει μεγάλο όφελος, στην πρόοδο του χρόνου. Κι ενώ ο θεμελιωτής της χειρουργικής *Αμβρόσιος Παρέ* (1509-1590) έλεγε “*Medicus curat, Natura sanat*” (Ο γιατρός περιθάλπει, η Φύση θεραπεύει!) (**Εικόνα 26**), εμείς οφείλουμε στους ασθενείς που μας εμπιστεύονται, να προσφέρουμε το μέγιστο (τεκμηριωμένο) δυνατόν και όχι απλά να παρακολουθούμε μια πορεία που θα μπορούσε με παρέμβασή μας, να αναστραφεί.

Εξάλλου ο ίδιος, ήταν ένα λαμπρό μυαλό με μια εξαιρετική προσφορά και ως Χειρουργός αλλά και ως εμπνευστής καταπληκτικών τεχνικών επιτευγμάτων για την εποχή του. Ας εξετάσουμε λοιπόν τα πεδία συνάντησης της Υγείας του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος με τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών, τα οποία στο Παράρτημα II, βρίσκουν την θέση τους στα συστηματικά νοσήματα που γενικότερα επηρεάζουν την συγκεκριμένη περιοχή (173).

4.1. ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΚΑΙ ΜΗ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΟΣΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Όπως ήδη αναφέραμε, τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών (ΜΝΟ) αποτελούν ένα ευρύ σύνολο ετερογενών κλινικών νοσολογικών οντοτήτων με κοινό παρονομαστή, την εκτροπή (από τα αποδεκτά ως φυσιολογικά, όρια) του μεταβολισμού του οστίτη ιστού, με κλινικό επακόλουθο την απόκλιση από την υγιή σύσταση, δομή, αρχιτεκτονική και λειτουργία των

κυττάρων του. Επηρεάζουν το σύνολο σχεδόν του πληθυσμού σε διαφορετικές φάσεις της ζωής και συχνά εμπεριέχουν διαγνωστικούς γρίφους, κομβικούς για την αποτελεσματική θεραπευτική διαχείρισή τους (174).



Εικόνα 26. Ο *Αμβρόσιος Παρέ* απεικονίζεται σε Βιτρό που φιλοξενείται στο Μουσείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λυών (ιδρύθηκε το 1802) , με υπερκείμενη την επιγραφή της φράσεως του: «*Je le pansai, Dieu le guérit!*» (Εγώ τον περιέθαλψα, ο Θεός τον θεράπευσε!).

Η Ονοματολογία και η Ταξινόμησή τους αποτελεί σύνθετο έργο (18) όπως είναι εμφανές και στους πίνακες του Παραρτήματος I, που υιοθετήθηκαν από την εκπαιδευτική ύλη του

ΜΠΣ «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών⁷⁶.

Τα γενετικά νοσήματα των οστών αριθμούνται σε περίπου 300 (175, 176) αλλά εκείνα που αφορούν στον κρανιοπροσωπικό σκελετό είναι σπάνια (1:200.000) επηρεάζοντας εντούτοις, μεγάλο πλήθος ατόμων σε απόλυτους αριθμούς. Αναφέρονται δε, εδώ καθώς επιδρούν στον μεταβολισμό των εμπλεκόμενων ιστών και αν και διαχωρίζονται σε μεγάλο βαθμό από τα ΜΝΟ, συμβάλλουν στην ευρύτερη εικόνα των νοσολογικών οντοτήτων της περιοχής^{77,78}. Έτσι λοιπόν, μπορούμε (με σχηματική αναπαράσταση του αιτιολογικού πεδίου φάσης του μεταβολισμού, στην **Εικόνα 27**) να τα ταξινομήσουμε ενδεικτικά και συνοπτικά, ως:

1. Ινώδης Δυσπλασία⁷⁹ (Fibrous dysplasia) που ανήκει στις διαταραχές διαφοροποίησης των βλαστικών & οστεοπρογονικών κυττάρων (stem/progenitor cells) και που διαχωρίζεται σε:
 - a. Μονοοστική
 - b. Πολυοστική με υποδιαίρεση στην απλή πολυοστική μορφή γνωστή (τύπος *Jaffe-Lichtenstein*) και Σύνδρομο *McCune-Albright*
 - c. Κρανιοπροσωπική Δυσπλασία
 - d. Χερουβισμός
2. Ατελής Οστεογένεση (Osteogenesis imperfecta) που ανήκει στις διαταραχές λειτουργίας Θεμέλιας ουσίας (matrix synthesis).

Στις Διαταραχές ενασβεστίωσης/επιμετάλλωσης (Matrix- free, ectopic, calcification) ανήκουν τα:

1. Σύνδρομο FTC/HHS (familial tumoral calcinosis/hyperostosis-hyperphosphataemia syndrome) (176, 178, 179), με μοναδικό οδοντικό φαινότυπο(αδαμαντινο-υποπλασία, κοντές ρίζες, πολφόλιθους κ.α.)
2. Υποφωσφατασία και
3. Υποφωσφορική Ραχίτιδα με τους διάφορους τύπους της, όπως αναλύονται στο Παράρτημα I.

⁷⁶<http://lrms.med.uoa.gr/>, Accessed May 19th 2020

⁷⁷www.usbji.org, Accessed May 19th 2020

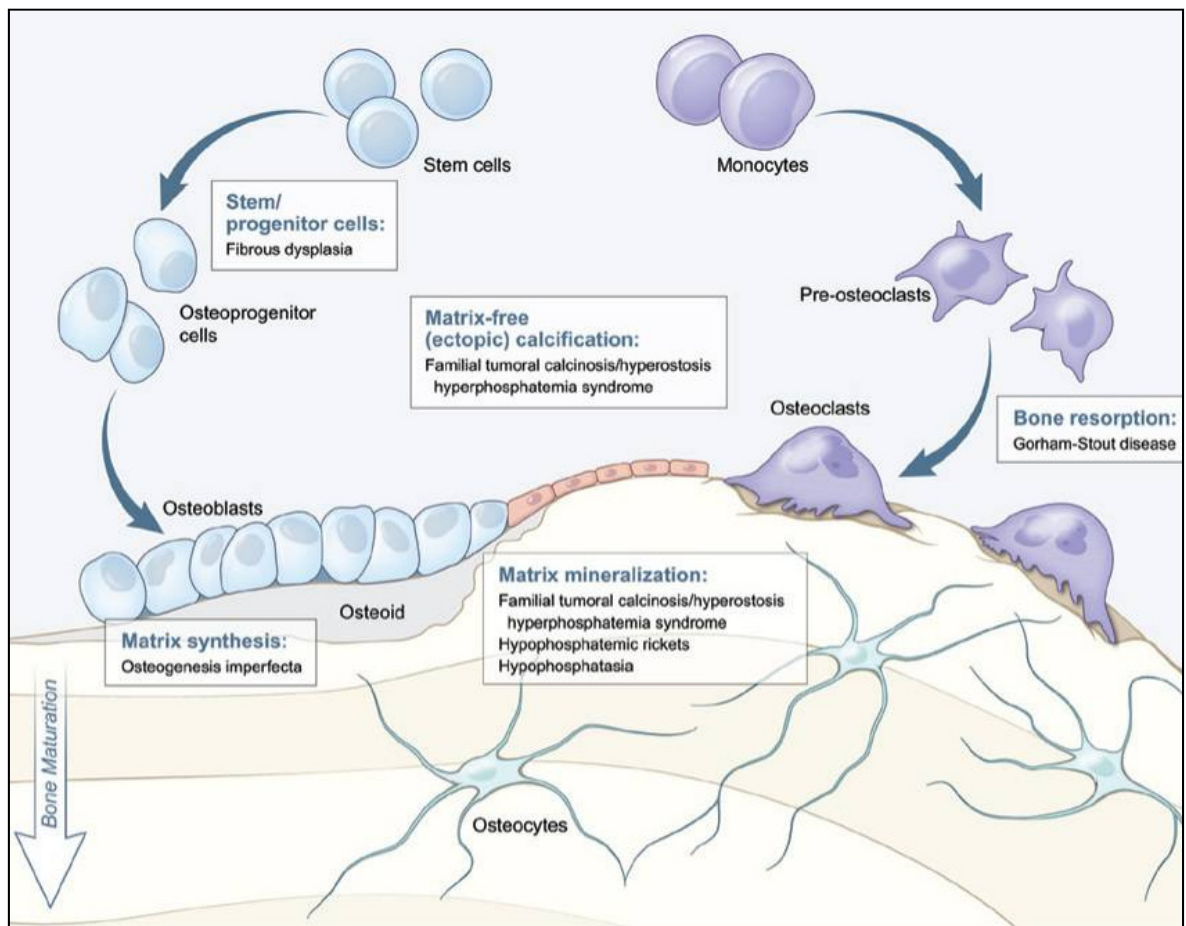
⁷⁸<https://rarediseases.org/>, Accessed May 19th 2020

⁷⁹ Ο WHO κατατάσσει την Ινώδη Δυσπλασία (177. Fletcher CD, Mertens F, Unni K. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics tumours of soft tissue and bone: IARC Publications; 2002. μαζί με τους 4 τύπους της Οστικής Δυσπλασίας (Περιακρορριζική, εντοπισμένη οστεϊνική, διάχυτη οστεϊνική και γιγαντοκυτταρικό ίνωμα) και το Οστεοποιούμενο ίνωμα ή οστεοϊνώδη δυσπλασία (νεανικό δοκιδώδες και νεανικό ψαμμωματώδες ίνωμα).

Στις Διαταραχές της οστικής απορρόφησης (Bone resorption) αναφέρεται το σύνδρομο *Gorham-Stout*.

Στα γενετικά οστικά νοσήματα, επίσης ανήκουν:

1. Η Οστεοπέτρωση (σύνδρομο *Albers-Schönberg*)
2. Η Κλειδοκρανιακή δυσόστωση (ή δυσλασία)
3. Ο χερουβισμός που όπως είδαμε αποτελεί μορφή ινώδους δυσπλασίας
4. Το Σύνδρομο Κληρονομούμενης κακοήθους ενασβεστίωσης?Υπερόστωσης Υπερφωσφαταιμίας
5. Η πυκνοδυσόστωση (Toulouse Lautrec Syndrome)



Εικόνα 27. Επιρρασμός της διαδικασίας οστεογένεσης και οστικής αναδιαμόρφωσης ανά στάδιο οστικού μεταβολισμού. Από το άρθρο: Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations.

Οι ταξινομήσεις και οι νόσοι που επιλέχθηκαν μέσα από μια πολυσύνθετη πληθώρα (με διαφορετικά κριτήρια και σκεπτικό) να αναφερθούν σε αυτό το κεφάλαιο, αφορούν στην κρανιοπροσωπική περιοχή και προέρχονται από την ανάλογη πρόσφατη βιβλιογραφία.

Η πλήρης Ταξινόμηση είναι δαιδαλώδης όπως φαίνεται και στο άρθρο “Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders” (18) όπου σε μια σειρά αναλυτικών πινάκων η Επιτροπή Εργασίας του Διεθνούς Οργανισμού Οστεοπόρωσης, για τα Σπάνια Σκελετικά Νοσήματα κατατάσσει τις νοσολογικές οντότητες με βάση τους μεταβολικούς φαινοτύπους τους. Η κατάταξη έγινε σε 4 μεγάλα υποσύνολα σύμφωνα με τον κύριο παθογενετικό τους μηχανισμό:

- Διαφοροποιημένη λειτουργία Οστεοβλαστών, Οστεοκλαστών, Οστεοκυττάρων.
- Διαφοροποίηση πρωτεϊνών Θεμέλιας Ουσίας
- Διαφοροποίηση μεσολαβητών του οστικού μικροπεριβάλλοντος και
- Διαφοροποιημένη ασβεστιοτρόπος ορμονική δραστηριότητα.

Στον αντίποδα των σπανίων σκελετικών παθήσεων (180) βρίσκονται οι συνηθέστερα απαντούμενες (και όχι απαραίτητα με γενετική παράμετρο), νόσοι:

- Ραχίτιδες και Οστεομαλακία, μια ετερογενής ομάδα με κοινό χαρακτηριστικό την προβληματική επιμετάλλωση κατά την ανάπτυξη και την ενήλικη ζωή, αντίστοιχα.
- Οστεοπόρωση (δευτεροπαθής, πρωτοπαθής, εντοπισμένη) στην κρανιοπροσωπική χώρα
- Νόσος Paget (Παραμορφωτική οστεΐτιδα -Osteitis deformans-)
- Υπερπαραθυρεοειδισμό
- Υπερασβεστιαμία κακοήθειας
- Υπασβεστιαμία

Συχνά, αρκετά σπάνια ΜΝΟ (Υποφωσφατασία κ.α.) παρουσιάζουν μοναδικά, οδοντικά και κρανιοπροσωπικά ευρήματα στα πρώιμα στάδιά τους, γεγονός που καθιστά πολύτιμη την συμβολή των οδοντιάτρων και των γναθοπροσωπικών χειρουργών, καθώς είναι οι πρώτοι κλινικοί που έχουν την ευχέρεια (με την κατάλληλη επιμόρφωση) να λειτουργήσουν καθοριστικά στην έγκαιρη διάγνωση και παραπομπή των ασθενών τους προς διαχείριση (181).

Δεν είναι δε σπάνιο, όσο «θεαματική» και «δραματική» και αν είναι η εμφάνισή των συγκεκριμένων νοσημάτων (175), όταν τεθεί η σωστή διάγνωση, η θεραπεία με την αποκατάσταση των αιτιολογικών διαταραχών, να είναι άμεση και εξίσου εντυπωσιακή. Συνήθεις διαταραχές είναι εκείνες, των: ασβεστίου, φωσφόρου, μαγνησίου, βιταμίνης D ή διαφόρων τύπων κολλαγόνου που αναπτύσσονται εξαιτίας πολλών παραγόντων που παρεμβαίνουν στην ομοιόσταση και φυσιολογία αυτών των χημικών ή δομικών στοιχείων.

Ας περάσουμε πιο αναλυτικά σε κάποιες (κυρίως κλινικού ενδιαφέροντος) πτυχές της αλληλεπίδρασης των μεταβολικών οστικών νοσημάτων με την υγεία της κρανιοπροσωπικής περιοχής που αφορούν σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών μας.

4.2. ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΔΙΑΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΜΝΟ ΣΤΟ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ

Εφόσον είναι εμφανές λοιπόν, έως εδώ πως ο ευρύτερος όρος Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών (ΜΝΟ) περιγράφει μια κλινικώς ετερογενή ομάδα νοσολογικών οντοτήτων (σπανιότερων ή ευρύτερα διαδεδομένων) που ως μόνο κοινό παρονομαστή έχουν την απόκλιση της χημικής σύστασης και δραστηριότητας που οδηγούν σε διαταραχές της σκελετικής και της οστικής υγείας με ιδιαίτερες εκφάνσεις στην περιοχή του Κρανιοπροσωπικού Συμπλέγματος (ΚΠΣ), ας διερευνήσουμε ακολούθως, κάποιες από αυτές.

4.2.1. ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ (ΟΠ) ΚΑΙ ΚΠΣ

Στο βιβλίο του «*Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών*», ο καθηγητής Γ. Π. Λυρίτης αναφέρει: «*Ο ορισμός της οστεοπόρωσης παραμένει από το 1993 αναλλοίωτος και περιγράφεται σαν ένα συστηματικό νόσημα του σκελετού που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα και επιδείνωση της μικροαρχιτεκτονικής οστικής δομής, με συνέπεια την αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και την πρόκληση αναίτιων καταγμάτων*»⁸⁰. Το Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης, το 2018, εξέδωσε επικαιροποιημένες τις «*Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα*» (182) με στατιστικά στοιχεία που καλύπτουν και το έτος 2017 και σύμφωνα με τις συστάσεις του διεθνώς αναγνωρισμένου εγχειριδίου AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) για την εκτίμηση και έγκριση των καθοδηγητικών κλινικών μελετών (183, 184).

Σε αυτήν την έκδοση αναφέρονται αναλυτικά επιδημιολογικά στοιχεία που απεικονίζουν την σημερινή πραγματικότητα σε επίπεδο παθολογίας της μετεμμηνοπαυσιακής ΟΠ, της ανδρικής ΟΠ, της ΟΠ από κορτικοστεροειδή και για πρώτη φορά της οστεοπόρωσης σε νέους ενήλικες. Επίσης γίνεται μια κριτική προσέγγιση των νεότερων διαγνωστικών μεθόδων για τις διαταραχές του οστικού μεταβολισμού και εξετάζονται οι αλλαγές της θεραπευτικής στρατηγικής, τα νεότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

⁸⁰<http://www.hylonome.gr/metnos5e/>, Accessed May 19th 2020

των φαρμάκων που δρουν στο σκελετό, όπως επίσης και ο ρόλος των διατροφικών παραγόντων και ο ρόλος της άσκησης.

Ο IOF (International Osteoporosis Foundation) αναφέρει πως η Οστεοπόρωση προκαλεί περισσότερα από 8.9 εκατομμύρια κατάγματα ετησίως σε παγκόσμια κλίμακα, με 1 νέο κάταγμα ανά 3 δευτερόλεπτα, δηλαδή 1200 κατάγματα ανά ώρα. Στην ιστοσελίδα της IOF αναλύονται εξαιρετικά, πολύ ενδιαφέροντα στοιχεία για τη νόσο που επηρεάζει πάνω από 200 εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως (1 στις 3) αλλά και κατά μέσο όρο το 20% των ανδρών, άνω των 50 ετών⁸¹ (**Εικόνα 28**).

Ο ΠΟΥ τόσο το 1994 όσο και το 2008 δημοσίευσε ως διαγνωστικό κριτήριο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, την απόκλιση του T-score για την Οστική Πυκνότητα (bone mineral density-BMD) κατά 2,5 μονάδες σταθερής απόκλισης (standard deviations -SD) και κάτω, από τον μέσο όρο της κορυφαίας οστικής πυκνότητας (185) ενώ ως εγκατεστημένη οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται η συνύπαρξη T-score οστεοπόρωσης κι ενός τουλάχιστον οστεοπορωτικού (μη δικαιολογημένου ή αναμενόμενου) κατάγματος (64, 186, 187). Ο δείκτης T-score θεωρείται φυσιολογικός έως -1 σταθερή απόκλιση και «οστεοπενικός» από -1 έως -2,5 σταθερές αποκλίσεις.

Η αξιολόγηση της Οστικής Πυκνότητας ως δείκτη πρόγνωσης κινδύνου επέλευσης καταγμάτων ευθραυστότητας παραλληλίζεται με την χρήση των επιπέδων αρτηριακής πίεσης ή χοληστερίνης για τον κίνδυνο εμφραγμάτων ή εγκεφαλικών επεισοδίων (188) καθώς θεωρείται πως καθορίζει περισσότερο από τα $\frac{3}{4}$ της οστικής αντοχής (189). Τον Ιούλιο του 2017, το ΚΕ.Σ.Υ. καθόρισε τις «Οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας της Οστεοπόρωσης-2017) και τον εργαστηριακό έλεγχο που προβλέπεται για κάθε ασθενή αναλόγως της ηλικίας του και μιας σειράς άλλων παραγόντων⁸²



⁸¹<https://www.iofbonehealth.org/>, Accessed May 19th 2020

⁸² <https://www.moh.gov.gr/articles/kentriko-symbovlio-ygeias-ndash-kesy/kateythynthries-odhgies/4498-kateythynthries-odhgies-genikhs-iatrikhs-gia-th-diaxeirish-twn-pio-syxnwn-noshmatwn-sthn-prwtobathmia-frontida-ygeias?fdl=11504>, Accessed May 19th 2020

Εικόνα 28. Λογότυπα της Women for Bone Health και της IOF⁸³

Ο αλγόριθμος αξιολόγησης κινδύνου κατάγματος (Frax), η μέθοδος απορροφησιμετρίας διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X (DXA), η μέθοδος ποσοτικής υπερηχοτομογραφίας (QUS), η μέθοδος ποσοτικής υπολογιστικής Τομογραφίας (QCT), η μέθοδος περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής Τομογραφίας (pQCT), η μέθοδος μαγνητικού συντονισμού (MRI) καθώς και οι βιοχημικοί δείκτες οστικού μεταβολισμού συμβάλλουν στην διάγνωση της ΟΠ.

Η οστεοπόρωση διακρίνεται σε Πρωτοπαθή (τύπου I ή μεταεμμηνόπαυσιακή και τύπου II ή των ηλικιωμένων, γεροντική) και Δευτεροπαθή σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα ή σε ασθενείς με ιστορικό λήψης φαρμάκων που αναφέρονται ακολούθως στους παράγοντες κινδύνου που διακρίνονται ανάλογα με την δυνατότητα τροποποίησής τους.

Μη τροποποιήσιμοι:

1. Γενετικοί, όπως το οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης και το ιστορικό κατάγματος, ιδιαίτερα του μηριαίου οστού, στους γονείς .
2. Λευκή φυλή
3. Γυναικείο φύλο
4. Εμμηνόπαυση/υστερεκτομή/καθυστερημένη εμμηναρχή/ατοκία
5. Ηλικία άνω των 50 ετών
6. Παρελθόντα συνεχή λήψη γλυκοκορτικοειδών (δηλ. κορτιζόνης) σε ημερήσια δόση ίση ή μεγαλύτερη από 7.5 mg πρεδνιζολόνης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες αλλά και χρήση αντιεπιληπτικών, αντιόξινων, διουρητικών αγκύλης, ελασσόνων ηρεμιστικών
7. Υποκείμενες παθήσεις όπως υπερπαραθυρεοειδισμός, ρευματοειδής αρθρίτιδα, υπογοναδισμός, υπερθυρεοειδισμός, σύνδρομο δυσαπορρόφησης, ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, σύνδρομο Cushing, υπογοναδισμός, νευρολογικά νοσήματα όπως το αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο και η νόσος Parkinson, αιματολογικά νοσήματα όπως τα μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα και το πολλαπλούν μυέλωμα και κάποιες πιο σπάνιες παθήσεις (που βέβαια μπορούν με θεραπεία να αντιμετωπισθούν όπως και οι επιπτώσεις τους).

⁸³ <https://womensbonehealth.wordpress.com/>, Accessed May 19th 2020

8. Ανθρωποκεντρικά χαρακτηριστικά όπως μικρό ανάστημα, λεπτός σωματότυπος, ανοιχτόχρωμα άτομα.

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την οστεοπόρωση είναι:

1. Πρόωρη εμμηνόπαυση (πριν από την ηλικία των 45 ετών)
2. Αμηνόρροια διάρκειας μεγαλύτερης από ένα χρόνο
3. Διατροφή φτωχή σε ασβέστιο ή βιταμίνη D αλλά και άλλα συστατικά καθώς και μεγάλη πρόσληψη ζωικών πρωτεϊνών, καφέ και νατρίου
4. Έλλειψη σωματικής άσκησης
5. Χαμηλό σωματικό βάρος
6. Μεγάλη κατανάλωση οινοπνευματωδών
7. Ενεργό κάπνισμα ή παθητικό κάπνισμα ή κάπνισμα κατά το παρελθόν
8. Καθιστική ζωή, έλλειψη άσκησης
9. Stress

Η θεραπευτική προσέγγιση της Οστεοπόρωσης επικεντρώνεται σε τρεις άξονες:

- Διαχείριση των οστεοπορωτικών καταγμάτων (χειρουργική αποκατάσταση αλλά και φαρμακευτική «ευόδωση» της χειρουργικής διευθέτησης και της μελλοντικής καλής πρόγνωσης).
- Θεραπεία των γενικών παθήσεων και των καταστάσεων που ευθύνονται αιτιολογικά.
- Πρόληψη (στα επίπεδα της άσκησης, της διατροφής, της ενημέρωσης αλλά και της φαρμακευτικής αγωγής, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κατάγματα).

Στο κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα, έχουμε πολλές πολλαπλώς διασταυρούμενες οδούς αλληλοεπηρεασμού πέραν της προφανούς συσχέτισης της ΟΠ σε επίπεδο ανατομικής εγκεφαλικής διασύνδεσης ορμονικών παραμέτρων. Η περιγραφή του ορμονικού ελέγχου του οστικού μεταβολισμού, με την αλληλεπίδραση των RANKL-RANK-OPG υπό την επίδραση των οιστρογόνων (που από την μια ευνοούν την οστική προστασία, μέσω της ελάττωσης της αλληλεπίδρασης RANKL-RANK και αύξησης της οστεοκλαστικής απόπτωσης αλλά από την άλλη διεγείρουν την απελευθέρωση προλακτίνης, με τις οστεολυτικές της επιπτώσεις) έχει διαφωτίσει άλλες παραμέτρους.

4.2.1.1. ΕΣΩ ΑΥΤΙ

Πιο συγκεκριμένα, ας δούμε τα στοιχεία ανά περιοχή, αρχίζοντας από το έσω αυτί. Όπως αναφέρεται και στο 6^ο κεφάλαιο, στο πεδίο της Ωτολογίας, η ξαφνική απώλεια της ακοής

περιγράφεται συχνά ως συνέπεια της ΟΠ (κυρίως σε πάσχοντες από την ασθένεια Paget). Γενικότερα η χαμηλή οστική πυκνότητα συσχετίζεται με την Αστάθεια και την λειτουργία της ακοής (190-194). Η «Ζάλη» κατά γενική (στις ελάχιστες όμως μελέτες που έχουν δημοσιευτεί) παραδοχή επηρεάζει την καθημερινότητα των ασθενών από λειτουργική, φυσική και συναισθηματική σκοπιά, δηλαδή γενικά, δυσχεραίνει την ποιότητα ζωής τους (195-201) και ευνοεί την επιρρέπεια στις πτώσεις.

Υπάρχουν μελέτες οστεοπορωτικών καταγμάτων όπου φαίνεται ξεκάθαρα ότι ο ίλιγγος και η σχετιζόμενη με αυτόν φαρμακευτική αγωγή (χορήγηση κατασταλτικών του λαβυρίνθου) συμπεριλαμβάνονται στους σημαντικότερους παράγοντες πτώσης γυναικών άνω των 65 ετών, όπου ως πτώση ορίζεται η ξαφνική και χωρίς πρόθεση αλλαγή θέσης, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, που έχει ως αποτέλεσμα την προσγείωση του ατόμου σε χαμηλότερο επίπεδο. Άλλες έρευνες ενισχύουν την πιθανή ύπαρξη συσχετισμού καλοήθη παροξυσμικού ίλιγγου θέσης με χαμηλό T-Score σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς η διάγνωση της οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης επιβεβαιώθηκε με εξέταση DXA (Απορροφησιομετρία Διπλοενεργειακής Δέσμης ακτίνων X) Σ.Σ. και ισχίου (202-207).

Αιτιολογική οδό επίσης, αποτελεί η ξαφνική νευροαισθητήρια απώλεια της ακοής (sudden sensorineural hearing loss) σε ασθενείς με διαταραχές λειτουργίας της ΚΓΔ (208-210), οι οποίοι πάντα ταλαντεύονται ως προς την ειδικότητα που πρέπει να αναζητήσουν ανάμεσα στην ΩΡΛ, την Οδοντιατρική, την Παθολογία και σπανιότερα την Ρευματολογία ή την Ορθοπαιδική (210-212). Άλλοι παράγοντες στην εξίσωση αυτή είναι κάποιες εκφάνσεις της έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών όπως η αδυναμία συγκέντρωσης, η βραχεία μνήμη καθώς και η έλλειψη ισορροπίας, προσοχής και προσανατολισμού στο χώρο. Όλα αυτά γίνονται εμφανή σε ενέργειες που απαιτούν ταχύτητα, προσοχή και επαγωγικό συλλογισμό.

Σύμφωνα με τον Caixeta *et al.* (2012) και τους συνεργάτες του, οι πάσχοντες από παθήσεις του έσω ωτός θα δυσκολευτούν να «διαθέσουν», να «χρησιμοποιήσουν» τις γνωστικές τους λειτουργίες με τον βέλτιστο και ωφελιμότερο τρόπο κατά την διάρκεια του βαδίσματος ή κατά την διάρκεια ενεργειών που απαιτούν την κίνηση της κεφαλής (213). Αντίστροφα όμως, έχει διερευνηθεί ο ρόλος του αιθουσαίου συστήματος του έσω ωτός στην οστική ανακατασκευή μέσω του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (214-218). Τα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών παρέχουν νέα πειραματική τεκμηρίωση που ενισχύει την ύπαρξη μιας λειτουργικής αυτόνομης διασύνδεσης μεταξύ του σκελετού και του κεντρικού ιδιοδεκτικού αιθουσαίου συστήματος. Αυτή η παράμετρος αναφέρεται πως

μπορεί να επηρεάζει και την οστική απώλεια που παρατηρείται σε συνθήκες μικροβαρύτητας, καθώς κι εκεί επίσης διαφοροποιείται η αιθουσαία λειτουργία.

4.2.1.2. ΟΦΘΑΛΜΟΣ

Κατ' αρχήν είναι αυτονόητο πως η καλή όραση και η σωστή λειτουργία των αισθητήριων οργάνων της, όπως και η μη προβληματική ωτιαία λειτουργία, διαμορφώνουν την επαφή του ατόμου με το περιβάλλον, παρέχοντάς του την δυνατότητα κίνησής του με ασφάλεια και βεβαιότητα, συμβάλλοντας έτσι στην αποφυγή των πτώσεων, όπως είδαμε και στο 3^ο κεφάλαιο. Οι σχετικές όμως με την όραση, παθήσεις στο κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα, σχετίζονται εκτός από την οπτική οξύτητα και με μια σειρά άλλων ζητημάτων.

Οι Jeng *et al.* (2018) σε άρθρο τους, το 2018, με τίτλο «Οστεοπόρωση (ΟΠ) και Σύνδρομο Ξηρού Οφθαλμού (ΣΞΟ): Μια έως τώρα υποτιμημένη σχέση που μπορεί να κινητοποιήσει δραστική πρόληψη των Πτώσεων» (219), διερεύνησαν τον πιθανό ρόλο της ΟΠ στο σύνθετο αυτό πολυπαραγοντικό σύνδρομο που ως κύριο κλινικό τελικό σημείο έχει την μειωμένη ροή φυσιολογικών δακρύων (των τριών στοιβάδων τους με τις διαφορετικές ιδιότητες και λειτουργίες). Μπορεί η ΟΠ και το ΣΞΟ να μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνους και επιδημιολογικά στοιχεία (φύλλο, ηλικία) καθώς και συσχέτιση με υποκείμενες φλεγμονώδεις κι εκφυλιστικές διαδικασίες, εντούτοις λίγο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει προσελκύσει η μεταξύ τους σχέση καθώς το ΣΞΟ διερευνάται συνήθως σε σχέση με αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, Σ. Sjögren, Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, Κοκκιωμάτωση Wegener) τα οποία η συγκεκριμένη μελέτη, τα απέκλεισε.

Μια άλλη οδό συσχέτισης αποτελεί η χορήγηση Γλυκοκορτικοειδών προς διαχείριση οφθαλμολογικών προβλημάτων, σε ασθενείς χωρίς άλλα συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα (220-222) ενώ οι έμμεσες σχέσεις διευρύνονται πολύ εάν σκεφτούμε πως γενικά η καλή όραση (με τις επιπτώσεις που αναφέραμε επιγραμματικά λ.χ. πτώσεις κ.α.) αλληλοεπηρεάζεται από διάφορα ενδοκρινολογικά νοσήματα, ευρέως διαδεδομένα όπως λ.χ. ο Σακχαρώδης Διαβήτης (με την γνωστή του αμφίδρομη σχέση με την περιοδοντική υγεία) αλλά και σπανιότερα όπως η οφθαλμοπάθεια της νόσου Grave's (εξόφθαλμος) (223). Η εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (224) όπως και ο καταρράκτης σε σχέση με τα ΜΝΟ και την χορήγηση Ασβεστίου (225), αλλά και το γλαύκωμα (226) ή άλλες παθήσεις σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή των ΜΝΟ (227, 228) όπως και άλλοι σπανιότεροι συσχετισμοί (229, 230) επίσης απασχολούν την έρευνα.

4.2.1.3. ΣΤΟΜΑΤΟΓΝΑΘΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η ΟΠ συσχετίζεται με την υγεία του Στοματογναθικού Συστήματος, πολυεπίπεδα, άμεσα ή έμμεσα. Η *έμμεση οδός*, όπου η ΟΠ προκύπτει κυρίως σε μεταεμμηνοπαυσιακές ασθενείς μας ή «μοιράζεται» κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το φύλλο, η διατροφή, η άσκηση, το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ είναι πολυδιερευνημένη και αφορά σε πολλά, κριτικής σημασίας, κλινικά ευρήματα. Στους *άνδρες ασθενείς* μας πρέπει επίσης να στεκόμαστε με προσοχή και επικεντρωμένοι στην οστική τους υγεία, γιατί ενώ πλεονεκτούν από την απουσία απότομης αλλαγής των ορμονικών επιπέδων, συχνά υφίστανται τις επιπτώσεις κάποιων επιπλέον παραγόντων κινδύνου όπως ο Υπογοναδισμός (χαμηλά επίπεδα Τεστοστερόνης, συχνά αδιάγνωστα), η απουσία ενημέρωσης για την πιθανότητα νόσησής τους από ΟΠ ή η νόσηση από τα σπανιότατα σε εκείνους, νεοπλάσματα μαστού.

Ο Καθηγητής Σταύρος Μανώλαγας με τους συνεργάτες τους αναλύει, το 2017, σε ένα εξαιρετικό άρθρο τις επιδράσεις των Οιστρογόνων και των Ανδρογόνων στην Σκελετική Φυσιολογία και την Παθοφυσιολογία (231) ενώ η έκδοση του ΕΛΙΟΣ, το 2018 που ήδη αναφέραμε, στο κεφάλαιο της ανδρικής ΟΠ, παραθέτει εξαιρετικά στοιχεία που θα οφείλαμε να έχουμε υπόψη μας στην κλινική προσέγγιση των ανδρών ασθενών μας (182). Η μειωμένη έκκριση των υπογναθίων και υπογλώσσιων σιελογόνων αδένων (ανεξαρτήτως αιτίας) συμβάλλει στα αυξημένα ποσοστά οδοντικής τερηδόνας, προβλημάτων στην ακεραιότητα και την φυσιολογική κατάσταση και λειτουργία των ούλων και γενικά των μαλακών ιστών καθώς και στην δυσανεξία, την δυσκαταποσία και την αλλοιωμένη γεύση (52, 232). Ο ατέρμων αυτός κύκλος διευρύνεται με την συνήθως *μειωμένη ικανότητα* των ασθενών μας να διαχειρίζονται με λεπτομέρεια κι επάρκεια τα μέσα *στοματικής υγιεινής* (ιδίως όταν συνυπάρχουν προβλήματα γενικευμένης Ευπάθειας, μυϊκού συντονισμού, γνωστικής λειτουργίας, αρθροπαθειών ή συντονισμός αυτών)» (233). Παράλληλα επηρεάζεται ο *βαθμός συμμόρφωσής* τους στις οδηγίες μας, δυσχεραίνοντας το επίπεδο της στοματικής τους υγείας με τον πόνο και τις *ελλείψεις* ακόμη περισσότερων δοντιών να ακολουθούν, το φατνιακό οστό να φθίνει πια και στις *διαστάσεις* του, πέραν της *μικροαρχιτεκτονικής του αποδιοργάνωσής* του και της ποσοστιαίας απόκλισης από την *φυσιολογική του σύσταση* (ως άμεση επίπτωση της ΟΠ). Εύλογα, βέβαια και η *διατροφική κάλυψη* του ασθενούς αρχίζει σταδιακά να υστερεί λόγω της αδυναμίας μάσησης. Στις *άμεσες οδούς συσχέτισης* της ΟΠ με την υγεία του Στοματογναθικού Συστήματος, περαιτέρω εμπλέκονται μηχανισμοί επιπλέον απορρόφησης των νωδών φατνιακών ακρολοφιών, οστεοπορωτικές γνάθοι (όπως περιγράφηκαν προηγουμένως), απώλεια πρόσφυσης των ούλων, απώλεια στήριξης των

δοντιών, ευπάθεια των βλεννογόνων και του στοματικού επιθηλίου, ανάπτυξη ή επιδείνωση ήδη υπάρχουσας περιοδοντίτιδας.

Α εξετάσουμε, όμως, την περιοδοντίτιδα και κάποια άλλα ειδικότερα θέματα:

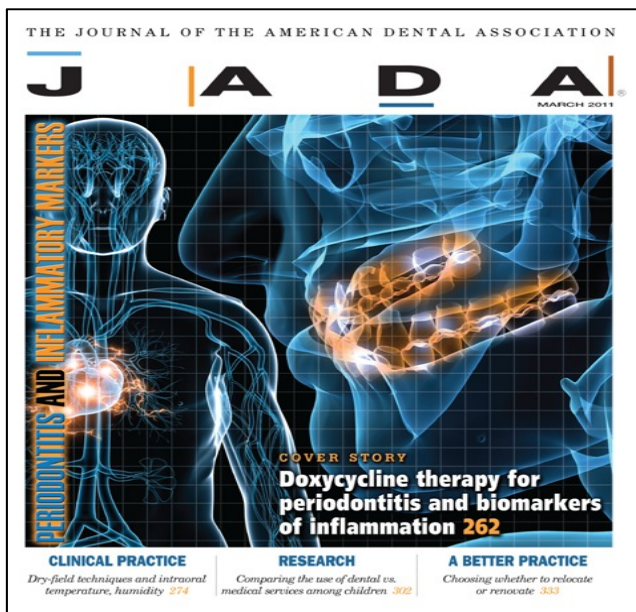
4.2.1.4. ΣΧΕΣΕΙΣ ΜΕ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ (ΠΝ) ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ (ΠΕΝ)

Η κοινά αποδεκτή σχέση της Περιοδοντίτιδας με τις Ρευματικές Παθήσεις έχει πια καθιερωθεί στην επιστημονική ιατρική σκέψη, ευρύτατα αν και όχι και τόσο πολύ στην κοινή γνώμη, λόγω έλλειψης της κατάλληλης μέχρι πολύ πρόσφατα, ενημέρωσης^{84,85}. Θα αναφερθούμε σε αυτήν, λίγο αργότερα, παρενθετικά κι εκτενέστερα καθώς για πολλούς λόγους, έχει καθιερωθεί οι Ρευματικές Παθήσεις να συνεξετάζονται με τα ΜΝΟ και τις μυοσκελετικές νόσους, γενικότερα.

Ως προς την σχέση της Περιοδοντικής νόσου με την ΟΠ, το 2018 δημοσιεύθηκε η προοπτική κούρτη μελέτη «Buffalo Osteoporosis and Periodontal (OsteoPerio) study» (234) όπου επικεντρώθηκε στην αμφίδρομη σχέση μεταξύ του μικροβιώματος και της γενικής και στοματικής υγείας στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (**Εικόνα 29**). Τα αποτελέσματα που μέχρι την δημοσίευση μπορούσαν με βεβαιότητα να υποστηριχθούν ήταν ότι υπάρχουν διασυνδέσεις μεταξύ περιοδοντίτιδας και γενικής, συστηματικής οστικής πυκνότητας (BMD) όπως και με το κάπνισμα, το μεταβολικό σύνδρομο, την 25-υδροξυβιταμίνη D, το επίπεδο των οιστρογόνων και πολλά άλλα. Η αξιόλογη αυτή μελέτη είναι η πρώτη που μπόρεσε να δια φωτίσει τις σχέσεις αυτές και πολλές άλλες και πραγματικά αξίζει την προσοχή όλων μας όπως και οι μελέτες που αφορούν στην σχέση του στοματικού μικροβιώματος με τις περιεμφυτευματικές νόσους πέραν της περιοδοντίτιδας (235) αλλά και την τροποποίηση της αντίδρασης του οργανισμού-ξενιστή ώστε να λειτουργεί ευεργετικά και όχι καταστροφικά για τους γειτονικούς αλλά και τους πιο απομακρυσμένους ιστούς (236). Γενικά ο επηρεασμός (modulation) των βιολογικών διεργασιών του ξενιστή, για να προσαρμόζονται με τρόπο που να ενισχύεται η άμυνά του και η βέλτιστη διαχείριση των εμπλεκόμενων διαδικασιών, έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον και επικεντρώνεται σε διάφορες μεθόδους όπως λ.χ. η χρήση αντιφλεγμονωδών ουσιών (236-239) συνδυαστικά με την κλασική περιοδοντική θεραπεία ώστε να γίνεται ηπιότερες οι καταστροφικές δράσεις της φλεγμονώδους αντίδρασής του.

⁸⁴ <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/bone-health/oral-health/oral-health-and-bone-Disease>, Accessed 10th September 2020

⁸⁵ <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/related-topics>, Accessed 10th September 2020



Εικόνα 29. Εξώφυλλο της JADA εμπνευσμένο από τους τρόπους σχέσεων περιοδοντίτιδας και γενικής υγείας.

Ο Lorne M. Golub, που το 1994 είχε πρωτοεισάγει με τους συνεργάτες του τον όρο “Host-Modulation Therapy”, δημοσιεύει τον Ιανουάριο του 2020, άρθρο του στο οποίο αναλύει που βρισκόμαστε σήμερα αλλά και σε ποια κατεύθυνση κινούμαστε για το μέλλον (236) και επίσης κάνει αναφορά στις παράλληλες χρήσεις των χρησιμοποιούμενων σκευασμάτων λ.χ. των χημικά τροποποιημένων (χωρίς αντιβιοτική δράση) τετρακυκλινών που πέραν της περιοδοντίτιδας έχουν παράλληλα θέση στην οφθαλμολογία, την δερματολογία, την ρευματολογία, την μεταεμμηνοπαυσιακή οστική απώλεια και τον διαβήτη καθώς και αλλού.

Γενικά διερευνώνται κοινοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου αλλά και μηχανισμοί που συσχετίζουν παθογόνα βακτήρια που (μέσω γενικευμένης σκελετικής οστεοπενίας), ευνοούν και την ταχύτερη απορρόφηση του φατνιακού οστού ή κυτοκίνες που εκλύονται κατά την γενικευμένη οστεοπόρωση και επιδρούν στην οστεοκλαστική δραστηριότητα, επιταχύνοντας έτσι και την απορρόφηση των περιρριζικών ή περιεμφυτευματικών ιστών. Εκτενώς διερευνώνται η Ιντερλευκίνη (δείκτης και γενικευμένης οστεοπόρωσης και περιοδοντικής νόσου) όπως και πιο πρόσφατα, δείκτες όπως οι RANK, s RANK, OPG, σκληροστίνη που διαπιστώθηκε πως αυξάνονταν σημαντικά στην παρουσία περιεμφυτευματίτιδας και παράλληλα γίνεται προσπάθεια να τεθεί διάγνωση και να τεκμηριωθεί πρόγνωση για αυτήν μέσω των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1b, TNFa, MMP-8 (240).

Γενικά οι Δείκτες οστικού σχηματισμού και οστικής απορρόφησης (ένζυμα και πρωτεΐνες που εκκρίνονται κατά τον οστικό μεταβολισμό ή ουσίες που παράγονται από τον σχηματισμό ή την διάσπαση του κολλαγόνου) μας δίνουν πολύτιμες πληροφορίες.

Απορρόφηση φατνιακής ακρολοφίας

Η φατνιακή γναθιαία ακρολοφία παρουσιάζει ιδιαιτερότητες σε σχέση με τον υπόλοιπο σκελετό ακόμη και μεταξύ της άνω και της κάτω γνάθου για μια πλειάδα λόγων που μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν την εμβρυολογική προέλευση, την σχέση (ανένδοτη ή ενδοτική) με το υπόλοιπο κρανίο, την πρόσφυση μυών, την αιμάτωση⁸⁶. Η διερεύνηση της ταχείας απορρόφησης της κάτω γνάθου (residual ridge resorption, RRR) αν και αναφέρεται στα σημεία και συμπτώματα της ΟΠ, από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ, ήδη από το 1984 (241), παραμένει ακόμη χωρίς σαφή συμπεράσματα ως προς πολλές παραμέτρους της όπως ο ρυθμός, το ποσό, το ποσοστό, η διαφορά της με εκείνη της άνω γνάθου και πολλές άλλες. Πεδία που έχουν διευκρινιστεί λίγο περισσότερο σχετικά, είναι εκείνα που αφορούν στην μικρότερη απώλεια δοντιών, διαχρονικά με τις οστεοπορωτικές γυναίκες να έχουν γενικά μικρότερη οστική πυκνότητα, η οποία προδιαθέτει σε ταχύτερη απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας. Οι περιοχές πρόσφυσης μυών διατηρούν υψηλή οστική πυκνότητα ενώ η γενεϊακή σύμφυση είναι από τις πυκνότερες όλου του σκελετού.

Αν και τα αποτελέσματα δεν αποτρέπουν την σύγχυση των συμπερασμάτων έως σήμερα, είναι σημαντικό να έχουμε πιο σαφή εικόνα της δυνατότητας ευόδωσης του οστικού μεταβολισμού μέσω σκευασμάτων και άλλων μεθόδων, σε περιπτώσεις που επεμβαίνουμε είτε θεραπευτικά (περιοδοντική συντηρητική θεραπεία) είτε επεμβατικά (εξαγωγές, χειρουργικές θεραπείες, χρησιμοποίηση εμφυτευμάτων).

4.2.2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Στο ερευνητικό επίκεντρο βρίσκονται η συσχέτιση οστικής πυκνότητας του προσωπικού σκελετού με το συνολικό ασβέστιο ή με την συνολική οστική μάζα (ή και του ισχίου μεμονωμένα) όπως και η σχέση ΟΠ με το κλινικό επίπεδο πρόσφυσης των ούλων ή την απώλεια του ύψους της φατνιακής ακρολοφίας ή την απώλεια δοντιών, γενικότερα και οι δυνατότητες απεικόνισής της. Επιπλέον των γενικών διαγνωστικών οδών της ΟΠ, μέσω του εργαστηριακού ελέγχου και των γενικών απεικονιστικών τεχνικών για το οστό (DXA, QUS, QCT, pQCT, MRI) που ήδη αναφέραμε, ιδιαίτερα για την προσωπική περιοχή διαθέτουμε επίσης την δυνατότητα αξιοποίησης των πανοραμικών ακτινογραφιών (ορθοπαντομογραφήματα), των κεφαλομετρικών, των οπισθοφατνιακών, των

⁸⁶ <http://www.dent.uoa.gr/fileadmin/dent.uoa.gr/uploads/courses/gero/chapter6.pdf>, Accessed 10th September 2020

ακτινογραφιών δήξεως, των συμβατικών τομογραφιών, των υπολογιστικών (ή αξονικών απλά) τομογραφιών, των υπολογιστικών ακτινογραφιών κωνικής δέσμης ακτίνων ή των μαγνητικών από όπου μπορούμε να αντλήσουμε στοιχεία σχετικά με την οστική ποιότητα αλλά και την αρχιτεκτονική δομή και τις διαστάσεις των γναθιαίων περιοχών σε δεδομένη χρονική στιγμή αλλά και συγκριτικά, διαχρονικά καθώς και την αξιολόγηση των υπάρχοντων δοντιών και του τρόπου ή χρόνου απώλειας εκείνων που εκλείπουν.

Η πανοραμική ακτινογραφία των γνάθων επινοήθηκε, το 1933 από τον Ιάπωνα H. Numata (242) και μπορεί να παρέχει πληροφορίες για την πυκνότητα του συμπαγούς πετάλου και τη μορφολογία του ενδοοστικού ορίου του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου. Η ΟΠ συνήθως απεικονίζεται ως λέπτυνση του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου, μεταβολή της μορφολογίας του έσω ορίου του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου και μια γενικευμένη αραιώση του σπογγώδους οστού των γνάθων.

Στην προσπάθεια κατηγοριοποίησης της ποιότητας του οστού, ορίστηκαν κάποιοι μορφομετρικοί και πυκνομετρικοί δείκτες των γνάθων όπως οι ακόλουθοι:

I. Δείκτης οστικής ποιότητας (Bone Quality Index, BQI).

Κατά τους Lekholm και Zarb (243) πρόκειται για υποκειμενική εκτίμηση της πυκνότητας του συμπαγούς και του σπογγώδους οστού με διαβάθμιση από τον Τύπο 1 (ολόκληρη η γνάθος αποτελείται από ομοιογενές συμπαγές οστό), στον Τύπο 2 (παχύ στρώμα συμπαγούς οστού να βρίσκεται περιφερικά ενός πυκνού σπογγώδους) και τον Τύπο 3 (λεπτό στρώμα συμπαγούς οστού να βρίσκεται περιφερικά σπογγώδους οστού ικανοποιητικής πυκνότητας) καταλήγοντας στον Τύπο 4, όπου λεπτό στρώμα συμπαγούς οστού βρίσκεται περιφερικά σπογγώδους οστού χαμηλής πυκνότητας (244).

II. Δείκτης του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου (Mandibular Cortical Index, MCI).

Οι Klementi και συν. χαρακτηρίζουν ως:

C1: το ενδοοστικό όριο του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου είναι σαφές, συνεχές και επίπεδο.

C2: το ενδοοστικό όριο του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου εμφανίζει ημισεληνοειδείς οστικές αραιώσεις ή ενδοοστικά υπολείμματα συμπαγούς οστού.

C3: το συμπαγές πέταλο της κάτω γνάθου εμφανίζει έντονα υπολείμματα συμπαγούς οστού και είναι σαφώς πορώδες.

III Πανοραμικός δείκτης κάτω γνάθου, Panoramic Mandibular Index (PMI).

Ο δείκτης PMI (-s, superior & -I, inferior) προτάθηκε το 1986, από τους Benson και συν. και διερευνά την λέπτυνση του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου ($PMI < 3mm$), σε γυναίκες μεταεμμηνόπαυσιακές, συνδέεται με ΟΠ και με μειωμένο βάρος σώματος.

IV. Mental Index (245) Δείκτης γενεϊακού Τρήματος

V. Mandibular Cortical Width Index, MCW, Δείκτης του εύρους του συμπαγούς πετάλου της κάτω γνάθου (245).

VI. Gonial Index και VII. Antigonial Index (246) Δείκτες σχετικοί με την γωνία της κάτω γνάθου όπως και η αναλογία M/M ratio που αναφέρεται στον βαθμό απορρόφησης της φατνιακής ακρολοφίας (247).

Είναι πολύ ενδιαφέρον πως την περίοδο 2002- 2005 εκπονήθηκε το τριετές ευρωπαϊκό πρόγραμμα OSTEODENT (The diagnostic validity of dental radiographic techniques for identifying osteoporotic patient) το οποίο ασχολήθηκε με την δημιουργία ενός ειδικού λογισμικού (software) προοριζόμενου για χρήση από οδοντιάτρους προς ανίχνευση ασθενών που διατρέχουν τον κίνδυνο Οστεοπόρωσης (248).

Συμπληρωματικά, αναφέρεται πως η προαναφερθείσα DXA (Απορροφησιομετρία Διπλοενεργειακής δέσμης ακτίνων X) μετά από μελέτες που έγιναν σε γυναίκες με οστεοπόρωση βρέθηκε ότι δίνει τιμές της οστικής πυκνότητας στην κάτω γνάθο, που είναι δυνατόν να συσχετιστούν άμεσα με τις τιμές της οστικής πυκνότητας άλλων σημαντικών σκελετικών σημείων, δηλαδή του ισχίου, του αντιβραχίου και της σπονδυλικής στήλης καθώς και το ότι στοιχεία για ΟΠ μπορούμε να έχουμε από την αξιοποίηση των κωνικής δέσμης αξονικών τομογραφιών (249, 250).

Είναι λοιπόν προφανές πως η Οστική Αντοχή (Bone strength), με τις ανατομικές και μεταβολικές ιδιαιτερότητες κάθε περιοχής, είναι ένα σύνθετο ζήτημα αλληλοεξαρτώμενων παραγόντων και καθορίζεται από την οστική μάζα, την οστική γεωμετρία και την οστική ποιότητα (Bone quality) η οποία αναφέρεται σε παραμέτρους όπως η σύνθεση και η δομή ανεξαρτήτως της οστικής πυκνότητας (Bone mineral density), η οστική ανακατασκευή, η μικροαρχιτεκτονική, οι φθορές σε μικροσκοπικό επίπεδο (microdamage), η ποσοστιαία αναλογία σύστασης μεταξύ άλλων.

4.2.3. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ (ΒΔΟΜ)

Οι εργαστηριακές βιοχημικές εξετάσεις με τους Δείκτες Οστικού Μεταβολισμού, παράλληλα των απεικονιστικών εξετάσεων, μας δια φωτίζουν περαιτέρω για μια πληθώρα ζητημάτων που αφορούν στα πρωτοπαθή και δευτεροπαθή αίτια των ΜΝΟ, την ανταπόκριση στις εφαρμοζόμενες θεραπευτικές μεθόδους, τον κίνδυνο κατάγματος ή ανάπτυξης ανεπιθύμητων παρενεργειών ή συμβαμάτων και η καταλληλότητά τους εξαρτάται και από την συγκεκριμένη περιοχή του ειδικότερου ενδιαφέροντός μας, όπως είδαμε ήδη με τους ΒΔ της ΠΝ και της ΠΕΝ.

Ως προς την κρανιοπροσωπική περιοχή, ο δείκτης CTX λ.χ. προσέλκυσε πολύ στο παρελθόν το ενδιαφέρον ως προς την δυνατότητά του να δίνει κάποιες ενδείξεις για την πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης MRONJ στην στοματογναθική περιοχή αλλά έχει πια παροπλιστεί ως προς αυτήν του την ιδιότητα, παρόλο που παραμένει εξαιρετικά εύστοχος σε άλλες ενδείξεις (π.χ. μαζί με τον PINP σε διαγνωσμένη ΟΠ βοηθά στην παρακολούθηση της θεραπείας) (251).

Πολύ πρόσφατα άλλοι νέοι Βιοδείκτες προσελκύουν το ερευνητικό ενδιαφέρον όπως διάφορα microRNAs της κυκλοφορίας, τόσο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης όσο και για την πρόγνωση της πιθανότητας οστεονέκρωσης των γνάθων ή σχετικοί με την Περιεμφυτευματίτιδα. (252-255).

Βέβαια είναι κοινά αποδεκτό δεδομένο πως οι ΒΔΟΜ παρουσιάζουν τόσο *αναλυτική-CVa%* (ακρίβειας-accuracy και επαναληψιμότητας-precision, ανάλογα με την εργαστηριακή αναλυτική τεχνική που χρησιμοποιείται), *προ-αναλυτική* διακύμανση (με μη τροποποιήσιμους παράγοντες: ηλικία, φύλο, εθνικότητα, νεφρική λειτουργία, συνοδά νοσήματα και τροποποιήσιμους: διατροφή, άσκηση, κιρκάδιος ρυθμός, εποχικές μεταβολές) όσο και *βιολογική* (ενδοατομική-CVw% και διατομική-CVg%) μεταβλητότητα της (182).

4.2.4. ΛΗΨΗ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Για όλους τους λόγους που αναφέραμε (και για άλλους που θα αναφερθούν στην συνέχεια), είναι προφανής ο σπουδαίος ρόλος λήψης σωστού, στοχευμένου και λεπτομερούς Ιατρικού και Οδοντιατρικού Ιστορικού, στα πλαίσια της Οδοντιατρικής Δεοντολογίας και του σχετικού νομικού πλαισίου που πια καθορίζεται και από τον Γενικό Κανονισμό

Προσωπικών Δεδομένων⁸⁷ (256, 257) ιδιαίτερα σε μια εποχή που σταδιακά χαρακτηρίζεται από την e-health (ηλεκτρονική υγεία)⁸⁸ και την m-health (mobile-health δηλαδή «κινητή», υγεία σε φορητές συσκευές) (258-261).

Είναι σημαντικό να εξετάσουμε την δυνατότητα να προσαρμόσουμε την λήψη του Ιστορικού μας σε ερωτηματολόγια που έχουν διαμορφωθεί ειδικά για συγκεκριμένες ασθένειες και σχεδιαστεί για να χρησιμοποιούνται σε ειδικές μελέτες, όπως λ.χ. τα ερωτηματολόγια Qualeffo41 (Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis, QUALEFFO)⁸⁹ για τα σπονδυλικά κατάγματα ή για τα καρπιαία κατάγματα⁹⁰ (264), το ερωτηματολόγιο (MEDOS) (Mediterranean Osteoporosis Study, MEDOS) (262-265) ή το OPTQoL (Osteoporosis - Targeted Quality of Life Survey Instrument for Use in the Community, OPTQoL) ((266) για την ΟΠ που στοχεύει στην βελτίωση της ποιότητας ζωής και είναι για χρήση στην κοινότητα.

Υπό αυτό το πρίσμα είναι προφανές πως δεδομένα για Ορμονικές παραμέτρους, Διατροφικές συνήθειες όπως πρόσληψη Ca και Βιταμίνης D, μακροθρεπτικών συστατικών (πρωτεΐνες, λιπαρά οξέα) ή μικροθρεπτικών συστατικών (Βιταμίνη Κ, Βιταμίνη Α, Φώσφορος, Ψευδάργυρος-Χαλκός-Μαγνήσιο) όπως και άλλων συστατικών (Νάτριο, Καφές, Αλκοόλ, Ισοφλαβονοειδή Σόγιας) αλλά και στοιχεία ύπαρξης φλεγμονών γενικότερα, αποτελούν πολύτιμες πληροφορίες στην διαγνωστική και θεραπευτική μας φαρέτρα (182). Ειδικότερα ο φλεγμονώδης παράγοντας θα εξετασθεί, αναλυτικότερα και σε σχέση με την Ανοσολογία και την Ρευματολογία.

4.2.4.1. ΝΕΟΙ, ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

Στο ήρεμο περιβάλλον του Οδοντιατρείου μπορούμε συνήθως να μεταδίδουμε ουσιαστικά μηνύματα Πρόληψης με χαλαρό, όμορφο και αποτελεσματικό τρόπο τόσο σε ενήλικες ασθενείς μας όσο και στα παιδιά. Αυτό είναι δυνατόν τόσο στο στάδιο της λήψεως του Ιατρικού Ιστορικού όσο και στην συζήτηση για τους τρόπους διαχρονικής διασφάλισης της στοματικής τους υγείας και μπορεί να δώσει παράλληλα μια πολύτιμη ευκαιρία για την εξασφάλιση της οστικής τους υγείας. Συζητήσεις που έτσι κι αλλιώς γίνονται σε σχέση με

⁸⁷ <https://www.lawspot.gr/nomika-nea/iatroi-kai-gdpr-syhnes-erotiseis-kai-apantiseis-gia-ton-neo-kanonismo-prosopikon>, Accessed 10th September 2020

⁸⁸ <https://www.moh.gov.gr/articles/ehealth/m-health>, Accessed 10th September 2020

⁸⁹ <https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Quality%20of%20Life%20Questionnaires/IOF-Qualeffo41-questionnaire-Greece.pdf>, Accessed 10th September 2020

⁹⁰ https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Quality%20of%20Life%20Questionnaires/IOF-Qualeffo41-questionnaire-wrist_fracture-Greece_0_0.pdf, Accessed 10th September 2020

την Διατροφή, την Άθληση, την αποφυγή βλαβερών έξεων μπορούν άνετα και με καταπληκτικά αποτελέσματα, να επεκτείνονται και σε τομείς που αφορούν στην επίτευξη της βέλτιστης μέγιστης οστικής μάζας, την επίδραση Νευρικής Ανορεξίας και άλλων διατροφικών προβλημάτων στην ορμονική και οστική υγεία πέραν της στοματικής υγείας (όταν λ.χ. διαπιστώνουμε κλινικά σημεία χημικών διαβρώσεων λόγω των εμετών, πέραν της γενικής κλινικής εικόνας των μικρών ασθενών και των δυο φύλων) αλλά και παροχή πληροφόρησης στους γονείς για το πώς θα διαχειριστούν την συμβουλευτική τους στρατηγική ώστε να ξεπερνούν τις συνήθειες αντιδράσεις από τα παιδιά τους⁹¹.

Εξάλλου δεν πρέπει ποτέ να ξεχνούμε τους τρόπους συσχέτισης των ΜΝΟ με την υγεία του ΚΠΣ και τις κλινικές στοματικές τους εκδηλώσεις, που πρέπει να διερευνούμε κατά την εξέτασή μας και σε νεότερους ασθενείς μας, σε παιδιά αλλά και σε μέλλουσες ή νέες μητέρες καθώς η ΟΠ κατά την κύηση (1^ο τρίμηνο, συνήθως) ή την (πρώτη) περίοδο του θηλασμού είναι μεν σπάνια αλλά με τραυματικά αποτελέσματα (πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα, ραχιαλγία, οσφυαλγία, κύφωση, απώλεια ύψους κ.α.). Ερωτήσεις για την προωρότητα ή το χαμηλό βάρος κατά την γέννηση, της περιοδοντικής υγείας της μητέρας (αν δεν είναι ήδη ασθενής μας), χρήση φαρμάκων που ίσως θεωρείται πως δεν συσχετίζονται όπως ρινικών εκνεφωμάτων για άσθμα ή αλλεργίες και πολλά άλλα, καλό είναι να εξετασθεί εάν μπορούν να περιλαμβάνονται στην λήψη του Ιστορικού μας.

4.2.5. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΔΟΝΤΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΑ ΜΝΟ

Τα δόντια ως εξειδικευμένα στοιχεία του ΚΠΣ υφίστανται τις επιπτώσεις των ΜΝΟ λόγω των μεταβολών του ασβεστίου, του φωσφόρου και άλλων περιβαλλοντικών ενδογενών παραγόντων που διαφοροποιούν τα στάδια της οδοντογένεσης με κοινές οδούς διαταραχών σε βιολογικούς μηχανισμούς και δομικά στοιχεία που είναι κοινά ή ανάλογα στους ενασβεστιωμένους ιστούς του οργανισμού.

Ήδη αναφερθήκαμε στην αρχή του κεφαλαίου αυτού στην παρουσία των ΜΝΟ, γενετικών και μη, στην κρανιοπροσωπική περιοχή. Ας δούμε ακολούθως, τους τρόπους ταξινόμησης των νόσων που αφορούν στους οδοντικούς ιστούς. Οι συσχετισμοί που χρησιμοποιήθηκαν για την αδρή αυτή ταξινόμηση αφορά στον προσβαλλόμενο ιστό (Αδαμαντίνη, Οδοντίνη), την συνδρομική ή μη φύση τους, την γενετική μεταβίβασή τους (αυτοσωμικές επικρατείς, αυτοσωμικές υπολειπόμενες, Χ-φυλοσύνδετες υπολειπόμενες και στον τρόπο επηρεασμού

⁹¹ <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/bone-health/juvenile>, Accessed 10th September 2020

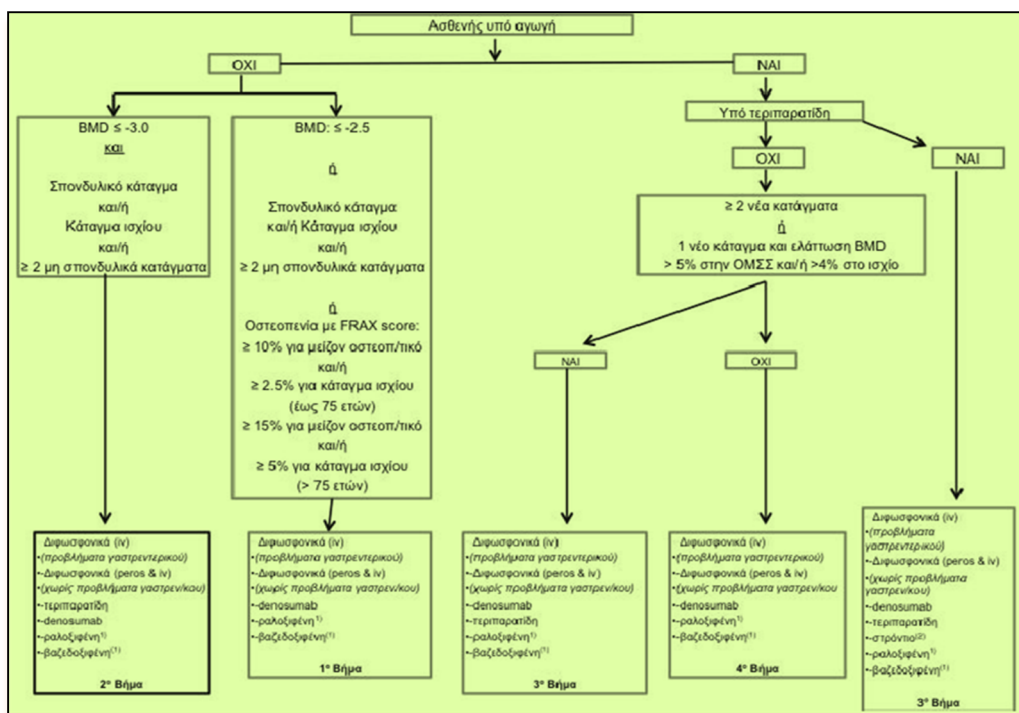
του αριθμού των δοντιών (ανοδοντία, ολιγοδοντία, υποδοντία, υπεροδοντία) (Πίνακας 1) (268).

Αδαμαντίνη	
Κληρονομικές ΑΑ	ΑΑ με συνοδά Νοσήματα Οστών
*Ατελής αδαμαντινογένεση (ΑΑ) (φαινότυπος ευρύτατης αιτιολογίας και κλινικής διαβάθμισης» με ιδιαίτερο ενδιαφέρον η γενικευμένη υποπλαστική ΑΑ (Amelogenesis Imperfecta, AI))	* Βλεννοπολυσακχαριδώσεις
Αυτοσωμική Επικρατής	* Οστεοπέτρωση
Αυτοσωμική Υπολειπόμενη	* Ραχίτιδες
Φυλοσύνδετη	* Ινώδης Δυσπλασία, Χερουβισμός
	* Σύνδρομο τριχών-οστών-δοντιών
	* ΑΑ με νεφρασβέσωση (Σ. McGibbon)
	* Σ. αυτογένεσης πολυενδοκρινιοπάθειας (Whitaker)
Οδοντίνη	
Κληρονομικές	ΑΟ με συνοδά Νοσήματα Οστών
*Ατελής Οδοντινογένεση (ΑΟ) (Dentinogenesis Imperfecta)	*ΑΟ στην ατελή οστεογένεση
	*ΑΟ & παθήσεις Κολλαγόνου
Τύπος I	Σ. Ehlers-Danlos
Τύπος II	Σ. Goldblatt
Τύπος III	*ΑΟ & μη κολλαγονικές παθήσεις
* Οδοντική Δυσπλασία	Ανοσοστική δυσπλασία του Schimke
	* Διαταραχές βιταμίνης D
	Σιτιογικής ραχίτιδα & κληρονομική εξαρτώμενη από την βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου I
	Ανθεκτική στη βιταμίνη ραχίτιδα D
	X-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και με αυτοσωμικό υπολειπόμενο
	Ογκογενής οστεομαλακία
	Οικογενής υπερφωσφαταιμική ογκογενής ασβέσωση
	* Αρχέγονος νανισμός- Σ. Seckel
	* Υποφωσφατασία
	ΑΟ με συνοδά Νοσήματα Οστών
*Ατελής Οδοντινογένεση (ΑΟ) (Dentinogenesis Imperfecta)	*ΑΟ στην ατελή οστεογένεση
	*ΑΟ & παθήσεις Κολλαγόνου
Τύπος I	Σ. Ehlers-Danlos
Τύπος II	Σ. Goldblatt
Τύπος III	*ΑΟ & μη κολλαγονικές παθήσεις
* Οδοντική Δυσπλασία	- Ανοσοστική δυσπλασία του Schimke
	* Διαταραχές βιταμίνης D
	Σιτιογικής ραχίτιδα & κληρονομική εξαρτώμενη από την βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου I
	Ανθεκτική στη βιταμίνη ραχίτιδα D
	X-φυλοσύνδετη υποφωσφαταιμική ραχίτιδα που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα και με αυτοσωμικό υπολειπόμενο
	Ογκογενής οστεομαλακία
	Οικογενής υπερφωσφαταιμική ογκογενής ασβέσωση
	* Αρχέγονος νανισμός- Σ. Seckel
	* Υποφωσφατασία
Διαταραχές του αριθμού των δοντιών	
Ανοδοντίες	Υπεροδοντίες
*Εξωδερμικές Δυσπλασίες	*Κλειδοκρανιακή Δυσπλασία
Υποϊδρωτική εξωδερμική δυσπλασία	* Οικογενής αδεμανοματοειδής πολυποδίαση
* Ολιγοδοντία με μεταλλαγές στο AXIN2	(Σ. Gardner)

Πίνακας 1. Οι κληρονομικές διαταραχές της οδοντογένεσης.

4.3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΜΝΟ ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΟΣ

Η έως τώρα συζήτηση υποδεικνύει πολλούς τρόπους με τους οποίους συσχετίζεται η υγεία του Κρανιοπροσωπικού Συμπλέγματος, με την Φαρμακευτική Αγωγή (ΦΑ) που στοχεύει είτε προληπτικά είτε θεραπευτικά στα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. Η Ταξινόμηση των τύπων της φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να γίνεται με πολλά κριτήρια όπως είναι λ.χ. η δυνατότητα δράσης τους σε συγκεκριμένη σκελετική περιοχή (Σ.Σ. ισχίο, γνάθος κ.λπ.), τα κύρια κατά περίπτωση, κύτταρα στόχος, η κύρια επιθυμητή, στα επιτρεπτά όρια, δράση (αντικαταβολική, οστεοαναβολική, μεικτή δράση), το διαχρονικό Ιστορικό του ασθενούς, τα αποτελέσματα FRAX και μια σειρά άλλων κριτηρίων που καθορίζουν την επιλεχθείσα φαρμακευτική στρατηγική με το βλέμμα πάντα και στο μέλλον εφόσον η φροντίδα της σκελετικής υγείας πρέπει να συνεχίζεται δια (μακρού και υγιούς, στα πλαίσια του δυνατού) βίου. Ακολουθεί ένα παράδειγμα Αλγορίθμου Θεραπείας της Οστεοπόρωσης, διαμορφωμένο από την Ε.Ε.Μ.Μ.Ο. (Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών) και δημοσιευμένο στην ιστοσελίδα της Γενικής Γραμματείας του Υπουργείου Υγείας (Εικόνα 30).



Εικόνα 30. Αλγόριθμος θεραπείας της οστεοπόρωσης (πηγή: Γενική Γραμματεία Υπουργείου Υγείας)⁹².

⁹² www.moh.gov.gr

Στην περιοχή του ΚΠΣ οι σχέσεις είναι ποικιλότροπες και θα μπορούσαν να χαρτογραφηθούν στους εξής άξονες:

I. Θετική Επίδραση ΦΑ, στο οστικό και ιστικό υπόστρωμα του ΚΠΣ:

- α. Προληπτική θετική δράση στην διατήρηση της υγείας, στην περιοχή
- β. Αποκατάσταση της υγείας της περιοχής, όταν έχει διαταραχθεί ήδη
- γ. Ενίσχυση των αποτελεσμάτων εμφύτευσης ή αναπλαστικών τεχνικών, είτε τοπικά είτε συστηματικά καθώς και Ορθοδοντικής Θεραπείας

II. Αρνητική Επίδραση ΦΑ, στο οστικό και ιστικό υπόστρωμα του ΚΠΣ:

- α. Πιθανότητα ανάπτυξης Οστεονέκρωσης Γνάθων
- β. Καθορισμός του τύπου Οδοντιατρικής Περίθαλψης του ασθενούς και του χρονικού διαστήματος, στο οποίο μπορεί να δεχτεί την καθορισμένη θεραπεία

III. Παρέμβαση στην Οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων και την Ορθοδοντική Θεραπεία.

Ας κάνουμε εδώ μια σύντομη αναφορά στους τύπους της φαρμακευτικής αγωγής που χρησιμοποιούνται σήμερα ενώ στο επόμενο κεφάλαιο θα εξετάσουμε πιο ειδικά θέματα όπως η χρήση των φαρμάκων αυτών και άλλων σκευασμάτων για την βελτιστοποίηση της αντίδρασης του ξενιστή και την μέγιστη αξιοποίηση των αναγεννητικών, αναπλαστικών μεθόδων είτε μέσω μοσχευμάτων, είτε μέσω συστηματικής ή και τοπικής εφαρμογής (μέσω σκευασμάτων ή ενσωμάτωσης στα μοσχεύματα και τα βιοϋλικά ή μέσω επικάλυψης των εμφυτευμάτων ή και με άλλους τρόπους). Αν και είναι δύσκολο να επιλεγεί το καταλληλότερο σημείο για να γίνει η παράθεση αυτών των πληροφοριών, μια και όλα είναι αλληλένδετα, το 5ο κεφάλαιο, όπου συνδυάζει τα ΜΝΟ και στοιχεία Ορθοπαιδικής με το ΚΠΣ, μοιάζει καταλληλότερο. Εξάλλου το σύνολο των φαρμακευτικών και μη ουσιών που επηρεάζουν την πώρωση των καταγμάτων αλλά και την οστεοενσωμάτωση είναι ποικίλο και μέσα από την έρευνα, διευρύνεται συνεχώς. Ο ΕΟΦ δημοσιεύει στην ιστοσελίδα του, τα απαραίτητα δεδομένα σχετικά με τα διαγνωστικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα της ΟΠ και μια ταξινόμηση θα ήταν:

I. Αναβολικοί Παράγοντες :

- α. Παραθυρεοειδής Ορμόνη (ΡΤΗ)
- β. Τεριπαρατίδη
- γ. Αμπαλοπαρατίδη

Εδώ επίσης θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν:

- * η Βιταμίνη D (1,25(OH)₂D ή Καλσιτριόλη),
- *το αντίσωμα DKK1,
- * το αντίσωμα της Σκληροστίνης

II. Αντικαταβολικοί (αντιοστεολυτικοί) Παράγοντες

α. Διφωσφονικά

- Αλενδρονάτη
- Ιβανδρονάτη
- Ζολενδρονικό οξύ ή Ζολενδρονάτη
- Παμιδρονάτη
- Ρισεδρονικό Οξύ ή Ρισεδρονάτη

β. Εκλεκτικοί Τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMS)

- Ραλοξιφαίνη
- Βαζεδοξιφαίνη
- Λασοξιφαίνη, που δεν έχει κυκλοφορήσει

γ. Δενοσουμάμπη

δ. ΟΘΥ (ορμονική θεραπεία υποκατάστασης) και η Τιβολόνη

ε. Καλσιτονίνη

Επίσης αντικαταβολικά δρα το σύστημα RANKL/RANK/OPG

III. Παράγοντες με διπλή δράση

α. Ρανελικό Στρόντιο

Εδώ αναφέρονται και οι Στατίνες.

4.4. ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ (ΟΝΓ)

Η οστική αιματική κυκλοφορία παίζει ρόλους «κλειδιά» τόσο στην φυσιολογική όσο και στις παθολογικές καταστάσεις του και είναι μοναδική με δύο τρόπους (267, 268):

1. Η κυκλοφορία γίνεται μέσα σε ένα κλειστό, περιορισμένο σύστημα όπου η πίεση πρέπει να παραμένει σταθερή και αυτό επιτυγχάνεται λόγω της ελαστικότητας κι ενδοτικότητας των ενδοστικών αγγείων και κυρίως λόγω της φλεβικής κυκλοφορίας.
2. Η ενδοστική κυκλοφορία επιτρέπει την ανταλλαγή μεταλλικών στοιχείων, αίματος και οστού και διοχετεύει στην αιματική κυκλοφορία, τα κύτταρα του αίματος που παράγονται στον μυελό.

Από την άλλη, τα ενδοστικά αγγεία είναι επιρρεπή σε αρτηριοσκλήρωση, αρτηρίτιδα και θρομβώσεις όπως και τα αγγεία σε όλον τον υπόλοιπο οργανισμό.

Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί είναι ακόμη σχετικά αχαρτογράφητοι πιθανώς εξαιτίας της δυσκολίας να μελετηθούν *in vivo*.

Οι κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες που ρυθμίζουν τη ενδοστική αγγειογένεση επίσης ρυθμίζουν την ανακατασκευή του οστού κι έτσι αυτοί οι στενοί δεσμοί πιθανότατα ευθύνονται για το γεγονός πως οι περισσότερες οστεολυτικές καταστάσεις συνοδεύονται από αυξημένη αιμάτωση.

Η Ανάγγεια ή Ισχαιμική οστεονέκρωση (ή Άσηπτη όταν αναφέρεται στην επίφυση) και τα οστικά Έμφρακτα (για την διάφυση και την μετάφυση) κατά τον καθηγητή Παπαγγελόπουλο (269), μπορεί να προκύπτουν από αγγειακή απόφραξη λόγω θρόμβωσης ή λιπιδικής εμβολής ή υπερτροφίας λιποκυττάρων ενδοστικά, ενώ και η αρτηριοσκλήρωση μπορεί να επηρεάζει επίσης.

Στην τελευταία ισχύουσα ταξινόμηση ασθενειών ICD-10⁹³ του Π.Ο.Υ., η Άσηπτη Ισχαιμική Οστεονέκρωση βρίσκεται μαζί με την Ανάγγεια Οστεονέκρωση και η σχετική βιβλιογραφία χρησιμοποιεί τον όρο AIOJ από τα αρχικά των Aseptic Ischemic Osteonecrosis of the Jawbone (στην κατηγορία των φλεγμονωδών νόσων) ενώ όροι που γενικά έχουν χρησιμοποιηθεί είναι οι: BIONJ, BRONJ (biophosphonates induced or related), MRONJ (medication), AARONJ/ARONJ (antiresorptive agents) στους οποίους θα γίνει αναφορά στην πορεία της ενότητας (270-272).

Κι ενώ για την Οστεονέκρωση στα υπόλοιπα σημεία του σκελετού η βιβλιογραφία συμφωνεί πως δεν είναι ακόμη εντελώς διευκρινισμένη η αιτιολογία και ξεκάθαροι οι μηχανισμοί πρόκλησής της, για την Οστεονέκρωση των Γνάθων μοιάζει τα δεδομένα να συγκλίνουν, γεγονός που όμως ίσως ενέχει τον κίνδυνο να αυτοπεριορίζεται η έρευνα και να μένουν ανεξιχνίαστα, σημαντικά στοιχεία.

Άξιο επίσης διερεύνησης είναι πως ενώ για την οστεονέκρωση στον εκτός κρανίου σκελετό, πιθανολογούνται αίτια πρόκλησης ενός ευρέως φάσματος (τραύμα ή σε απουσία του: ιδιοπαθή αίτια, χρήση κορτικοστεροειδών, αλκοόλ, ΣΕΛ-συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, δρεπανοκυτταρική αναιμία, νόσος των δυτών, νόσος Gaucher, μεταμόσχευση νεφρού ή άλλων οργάνων), η οστεονέκρωση των γνάθων μοιάζει να συνδέεται αποκλειστικά με την χρήση φαρμακευτικής αγωγής (273-275).

⁹³ 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), a medical classification list by the World Health Organization (WHO)

Αυτό βέβαια έρχεται σε αντίθεση με την προσπάθεια διερεύνησης πιθανών μηχανισμών διαφορετικών από φαρμακευτικές επιδράσεις όπως είναι λ.χ. ανοσολογικοί μηχανισμοί «σιωπηλής φλεγμονής» που περιλαμβάνουν την υπερέκφραση της χημοκίνης RANTES/CCL5 (75) και συσχετίζονται με την FDOJ (Fatty Degenerative Osteonecrosis) δηλαδή την οστεονέκρωση λιπώδους εκφυλιστικής αιτιολογίας, στην οποία παίζουν ρόλο παράγοντες όπως η Βιταμίνη D (276), η παρουσία εμφυτευμάτων τιτανίου (277) ή η νόσηση από νεοπλάσματα μαστού (278).

Παρόλα αυτά, ως προς τις γνώθους, σε σχέση με τα MNO, ο αρχικά χρησιμοποιούμενος όρος BRONJ (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws όπου το related αντί του αρχικώς induced) έχει πια αντικατασταθεί με τον όρο MRONJ (Medication-RONJ) τόσο στην βιβλιογραφία όσο και στην πλέον πρόσφατη έκδοση ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS, version 04/2019) του 2018, του Π.Ο.Υ. που αναρτήθηκε στις 18 Ιουνίου 2018 και βρίσκεται τώρα στο στάδιο της προετοιμασίας της παγκόσμιας κοινότητας για να χρησιμοποιείται ως αναφορά από 1η Ιανουαρίου του 2022.

Η οστεονέκρωση της γνάθου είναι μια εξαιρετικά σπάνια επιπλοκή που έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιοστεοκλαστικά φάρμακα όπως τα διφωσφονικά (ΔΦ)(ενδοφλεβίως IV-BPs ή δια της στοματικής οδού O-BPs) και η Δενοσουμάμπη αλλά και σε διαφόρων άλλων τύπων, φαρμακευτική αγωγή με ουσίες στόχευσης των οστών (bone targeting agents-BTAs) όπως διάφοροι αντικαρκινικοί βιολογικοί παράγοντες όπως είναι οι αναστολείς της αγγειογένεσης, οι αναστολείς τυροσινικών κινασών, αναστολείς του κυτταρικού υποδοχέα της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά, ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες και η κλασική χημειοθεραπεία (chemotherapy-induced necrosis) ή η ακτινοθεραπεία (Osteonecrosis due to ionizing radiation) (279).

Οι παράγοντες στόχευσης των οστών χορηγούνται για πρόληψη ή καθυστέρηση των οστικών συμβαμάτων, σε ασθενείς με νοσήματα όπως:

1. Οστεοπόρωση
2. Απώλεια οστού μετά από αντικαρκινική θεραπεία με ορμονικούς χειρισμούς σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη ή μαστού.
3. Οστικά συμβάματα σε ασθενείς με κακοήθεις νόσους στα οστά όπως μεταστάσεις από τους συμπαγείς όγκους και οστικές βλάβες στο πολλαπλούν μυέλωμα (παθολογικά κατάγματα, ακτινοθεραπεία σε οστούς, χειρουργική παρέμβαση σε οστούς, αποσυμπίεση της Σ.Σ.).
4. Γιγαντοκυτταρικός όγκος των οστών (σπάνιος πρωτοπαθής όγκος, σε νέους ενήλικες).

5. Υπερασβεστιαμία κακοηθειών που μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια οργάνων (οξεία νεφρική ανεπάρκεια) καρδιακές αρρυθμίες, ανορεξία, σύγχυση, λήθαργο, αδιαθεσία, ναυτία.
6. Νόσος Paget των οστών

Φυσικά η ισχύς, ο τρόπος χορήγησης, η διάρκεια χορήγησης όπως και η συνύπαρξη τοπικής λοίμωξης ή τραύματος καθώς και συννοσηρότητες (αναιμία, διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια), πτωχή διαίτα, κάπνισμα, ανεπαρκής στοματική υγιεινή, κορτικοειδή μπορούν να επηρεάσουν την εκδήλωση και την πορεία της ΟΝΓ. Η Οστεονέκρωση των Γνάθων (ΟΝΓ), αν και ασυνήθιστη, είναι δυνητικά σοβαρή επιπλοκή της έκθεσης σε ΦΑ και είναι σημαντικό να διαφοροδιαγνώσκεται από άλλες νοσολογικές οντότητες (Παράρτημα IV). Ας δούμε πώς η Αμερικανική Εταιρεία Στοματικών και Γναθοπροσωπικών Χειρουργών (AAOMS), το 2014 αφού καθιερώνει τον όρο MRONJ (αντί του έως τότε BRONJ, καταγράφει τα έως τότε μη αμφισβητούμενα στοιχεία⁹⁴. Πρώτος ο Ruggiero και οι συνεργάτες του, το 2004, περιέγραψαν τη νόσο με την εντύπωση πως αφορούσε μόνο ασθενείς σε αγωγή με διφωσφονικά φάρμακα (ιδιαίτερα, ογκολογικούς ασθενείς σε ενδοφλέβια λήψη πολύ υψηλών δόσεων).

Για την διάγνωση της συσχετιζόμενης με Φαρμακευτική Αγωγή, Οστεονέκρωσης Γνάθου, απαιτείται η ταυτόχρονη παρουσία και των εξής 3 συνθηκών :

1. Παρουσία εκτεθειμένου οστού ή οστού που μπορεί να ανιχνευθεί μέσω ενδοστοματικού ή εξωστοματικού συριγγίου και νεκρωτικού ιστού στην στοματοπροσωπική και φαρυγγική περιοχή που επιμένει περισσότερο από 8 εβδομάδες, παρά την εφαρμογή ενδεδειγμένης αγωγής
2. Έκθεση σε αντιοστεοκλαστικούς παράγοντες (διφωσφονικά, denosumab) ή αναστολείς αγγειογένεσης
3. Αρνητικό ιστορικό ακτινοβολίας στην περιοχή

Η επίπτωση της νόσου σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν IV-BPs κυμαίνεται από 0-0.186%, ενώ σε ασθενείς που λαμβάνουν O-BPs για ΟΠ κυμαίνεται από 0-0.04% . Αν και τα επιμέρους ποσοστά διαφέρουν, ο κίνδυνος παραμένει σε χαμηλά επίπεδα χωρίς αυτό να σημαίνει πως είναι άνευ σοβαρής σημασίας. Η μελέτη των επιμέρους σκευασμάτων και του χρόνου χορήγησης όπως και πολλών άλλων παραμέτρων τροποποιεί αυτά τα ποσοστά αλλά

⁹⁴ Αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 2003, σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο που λάμβαναν υψηλές δόσεις διφωσφονικών φαρμάκων, ενδοφλεβίως

το γενικό συμπέρασμα σε πολύ αδρές γραμμές είναι πως σε ασθενείς πάσχοντες από νεοπλάσματα ο συσχετιζόμενος με ΟΝΓ, κίνδυνος είναι περίπου 100 φορές μεγαλύτερος από ό,τι στους ασθενείς που βρίσκονται σε αντιοστεοπορωτική αγωγή (280-282).

Η παθοφυσιολογία της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστη αλλά πιθανώς μηχανισμοί πρόκλησης αφορούν σε υπερβολική καταστολή της οστικής ανακατασκευής, λοίμωξη, αναστολή αγγειογένεσης, τοξικότητα μαλακών μορίων και ανοσοκαταστολή αλλά και κακή στοματική υγιεινή, κάπνισμα, σακχαρώδη διαβήτη, συγχορήγηση γλυκοκορτικοειδών, χημειοθεραπεία και επεμβατικές διαδικασίες στη στοματοφαρυγγική κοιλότητα όπως εξαγωγή δοντιών ή τοποθέτηση εμφυτευμάτων. Σε ανασκόπηση επικαιροποίησης των παραγόντων που σχετίζονται με την οστεονέκρωση, τον Ιανουαρίου του 2020, γίνεται εκτενέστατη αναφορά όλων όσων διερευνώνται σήμερα, με το καταληκτικό συμπέρασμα να τονίζει την προσοχή που πρέπει να δείχνουμε όλοι προληπτικά για το επόμενο διάστημα με όλους τους αντιοστεολυτικούς βιολογικούς παράγοντες όπως και με τα αντιφλεγμονώδη, τα αντιαγγειογενετικά αλλά και τα ανοσοκατασταλτικά κ.α. σκευάσματα (283).

Πολύ ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει η δημιουργία και λειτουργία ηλεκτρονικών διαδικτυακών βάσεων δεδομένων («cloud-based»), όπου οι ενασχολούμενοι ερευνητές και κλινικοί με άμεσο τρόπο συγκεντρώνουν τα δεδομένα τους, έχοντας έτσι την δυνατότητα μιας ευρύτατης, σε πραγματικό χρόνο, συνεργασίας που μόνο θετικά αποτελέσματα μπορεί να αποφέρει στην εξέλιξη των γνώσεών μας επί του θέματος (284). Βέβαια δεν πρέπει να παραβλέπουμε και τον γενετικό παράγοντα καθώς διερευνώνται οι φαρμακογενετικές (Pharmacogenomic)⁹⁵ παράμετροι της ΟΝΓ, όπως αυτές περιγράφονται σε άρθρο των Yang και συνεργατών, τον Απρίλιο του 2019 που περιλαμβάνει όλες τις δημοσιευμένες σχετικές μελέτες έως τον Δεκέμβριο του 2018 (285).

Στην πολυπαραγοντική παθογένεια της οστεονέκρωσης ενώ συμβάλλουν τοπικά αίτια λοίμωξης ή τραυματισμού και τροποποιημένου οστικού μεταβολισμού διερευνάται και η εκδοχή, η φλεγμονή λόγω σχετικών οδοντικών ή περιοδοντικών λοιμώξεων να προϋπάρχει της νέκρωσης. Σε όλα αυτά τα αίτια της “Perfect Storm” (Τέλειας Καταιγίδας) κατά τον Δρ Deepak Saxena το στοματικό μικροβίωμα έχει την θέση του (286) ενώ ο Δρ. Sotirios Tetradis τονίζει πως οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί παραμένουν αδιευκρίνιστοι, με συμφωνία μεν στο ότι η αναστολή της οστικής ανακατασκευής παίζει κεντρικό ρόλο αλλά

⁹⁵ <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/pharmacogenomics>

με τα BPs και την Δενοσουμάμπη να δρουν μέσα από διαφορετικά μονοπάτια και αυτό να περιπλέκει την εικόνα. Περίπλοκη είναι και η ανοσολογική εμπλοκή με αδιευκρίνιστο το εάν η φλεγμονή ή η εμπλοκή των μαλακών ιστών ακολουθεί ή προηγείται της οστικής νέκρωσης όπως εξάλλου και η οστική αποκάλυψη κι έκθεση.

Η AAOMS, το 2014, αναλύει επίσης την συσχέτιση και άλλων παραγόντων όπως δημογραφικοί, ανατομικοί, συννοσηροτήτων, γενετικοί και αναλύει τόσο την στρατηγική πρόληψης όσο και θεραπείας της ΟΝΓ. Οι οδηγίες αυτές επικαιροποιούνται συνεχώς και η συνεχής ενημέρωσή μας είναι επιτακτική αλλά σταθερά γνωρίζουμε έως σήμερα, πέραν των συστηματικών παραγόντων που ήδη είδαμε, πως παίζουν επιπλέον ρόλο: *το φύλο* (οι γυναίκες πλήττονται περισσότερο), *η ηλικία* (αν κι ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν για τον παιδιατρικό πληθυσμό), *συσχετιζόμενα SNPs* (πολυμορφισμοί μονονουκλεοτιδίων) σε γονίδια σχετικά με τον οστικό μεταβολισμό, *ανατομικοί παράγοντες* (κάτω γνάθος 65%, άνω γνάθος 26%, σπάνια στον έξω ακουστικό πόρο) (287, 288).

Με όλα αυτά, στοιχειοθετείται πέραν πάσης αμφιβολίας πως η εξασφάλιση της οδοντοστοματολογικής Υγείας, ως ένα από τα βασικά μέτρα πρόληψης, είναι απαραίτητη σε όσους ασθενείς ανήκουν στις προαναφερθείσες ομάδες πληθυσμού. Εάν παρόλα αυτά, προκύψει ανάγκη οδοντιατρικής παρέμβασης πέραν του τακτικού ελέγχου και της συντηρητικής αγωγής, σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αγωγή, οι οδηγίες (συχνά αντικρουόμενες από τους διάφορους φορείς και κατά κανόνα, πηγές σύγχυσης για τους κλινικούς) διαμορφώνονται ως εξής ως προς την διακοπή Θεραπείας, σε εξέλιξη:

I. Ασθενείς σε αντιοστεοπορωτική/αντιοστεοπενική Θεραπεία

Το θέμα της προσωρινής διακοπής της Αντιοστεοπορωτικής/Αντιοστεοπενικής Θεραπείας (Drug Holiday) είναι ακόμη εστία μη απόλυτα συγκλινόντων απόψεων. Ξεκινώντας το 2009, με συστάσεις για διακοπή ΔΦ, 3 μήνες πριν και 3 μήνες μετά την απαραίτητη επέμβαση, περάσαμε το 2011 σε σύσταση μη διακοπής σε περιπτώσεις ΔΦ για λιγότερο από 2 έτη ή Δενοσουμάμπη ενώ την ίδια περίοδο υπήρχε η σύσταση να διακόπτεται η αγωγή, για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου ή εκείνους που βρίσκονταν σε αγωγή για περισσότερο από 4 χρόνια ή εκείνους με παράλληλη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα ή κάπνισμα ή Διαβήτη ή Ιστορικό γλυκοκορτικοειδών. Οι Damn και Jones, βασιζόμενοι στην οστική παθοφυσιολογία και την φαρμακοκινητική των αντικαταβολικών σκευασμάτων (με παραδεκτό όμως, πως δεν διέθεταν επαρκή τεκμηρίωση), πρότειναν μια περίοδο 2 μηνών, χωρίς αγωγή πριν την επέμβαση και 3 μηνών μετά την επέμβαση, πρακτική που θεωρείται «συνετή» από αρμοδίους διεθνείς φορείς και σήμερα (289).

II. Ογκολογικοί ασθενείς σε μηνιαίο σχήμα θεραπείας

Με δεδομένο πως υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη ONJ, μετά από οδοντική εξαγωγή για όσους βρίσκονται σε μηνιαίο σχήμα με ενδοφλέβια Διφωσφονικά ή Δενοσουμάμπη, η σύσταση για πρόληψη και αποφυγή της είναι πολύ έντονη. Εάν παρόλα αυτά είναι εντελώς απαραίτητη, η παρακολούθηση πρέπει να είναι στενή και σε περίπτωση ONJ, ο ογκολόγος πρέπει να αποφασίσει εάν θα διακόψει την θεραπεία έως ότου επέλθει επούλωση των μαλακών ιστών.

III. Ασθενείς σε σχήμα θεραπείας με Δενοσουμάμπη

Δεν υπάρχουν ορθά τεκμηριωμένα, δεδομένα.

IV. Ασθενείς σε σχήμα αντιαγγειογενετικής θεραπείας

Δεν υπάρχουν ορθά τεκμηριωμένα, δεδομένα.

Η προτεινόμενη στρατηγική διαχείρισης των ασθενών, ανά ομάδα, είναι:

I. Ασθενείς προ έναρξης αντινεοπλασματικής αγωγής με ενδοφλέβια αντιοστεολυτικά ή αντιαγγειογενετικά

Ιδανικά, εάν η συστηματική υγεία το επιτρέπει θα όφειλε να αποκατασταθεί η οδοντική και στοματική υγεία, στο μέγιστο βαθμό χωρίς διατήρηση δοντιών αμφιβόλου πρόγνωσης. Οι επεμβατικές θεραπείες προσπαθούν να ολοκληρωθούν το συντομότερο δυνατό και να παρέλθει χρόνος τουλάχιστον 14-21 ημερών, που απαιτείται φυσιολογικά για την επιθηλιοποίηση της περιοχής επέμβασης. Οι τεχνητές προσθετικές εργασίες θα πρέπει να ελέγχονται για προβληματική εφαρμογή και πρόκληση ελκών και να επιδιορθώνονται. Ισχύουν γενικά τα πρωτόκολλα θεραπείας που ισχύουν για ασθενείς που πρόκειται να δεχθούν ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου.

II. Ασθενείς προ έναρξης αντιοστεοπορωτικής αγωγής

Η ενημέρωση της σπουδαιότητας της άνογης κατά το δυνατόν στοματικής υγείας και το «παράθυρο» των 4 ετών που διαθέτουν για να την αποκτήσουν.

III. Ασυμπτωματικοί ασθενείς υπό αντινεοπλασματικής αγωγή με ενδοφλέβια αντιοστεολυτικά ή αντιαγγειογενετικά

Έμφαση στην ενημέρωση της σωστής στοματικής υγιεινής προς διατήρηση καλής στοματικής υγείας και αποφυγή παρεμβατικών θεραπειών ή τροποποίηση των σχεδίων θεραπείας.

IV. Ασυμπτωματικοί ασθενείς υπό αντιοστεοπορωτική αγωγή

Ισχύουν οι συστάσεις των Damn και Jones που πρότειναν μια περίοδο 2 μηνών, χωρίς αγωγή πριν την επέμβαση και 3 μηνών μετά, για την συνέχιση της αγωγής. Η σύσταση ισχύει κυρίως για όσους βρίσκονται υπό αγωγή για πάνω από 4 έτη ή συνυπάρχει αγωγή με κορτικοστεροειδή ή αντιαγγειογενετικά.

V. Ασθενείς με διαγνωσμένη MRONJ

Οι στόχοι εδώ περιλαμβάνουν περιορισμό του πόνου, έλεγχο της φλεγμονής σκληρών και μαλακών ιστών και περιορισμό της εξάπλωσης της νεκρωτικής περιοχής. Συστήνεται απομάκρυνση των οστικών απολυμάτων και των δοντιών που περιλαμβάνονται στην προσβληθείσα περιοχή και συντηρητική αγωγή με τοπικές γέλες και διαλύματα, λήψη αντιβίωσης ενώ η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου δείχνει να λειτουργεί θετικά, χωρίς όμως απόλυτη τεκμηρίωση καθώς και η χρήση μεθόδων όπως η Οζονοθεραπεία, η χρήση Laser, PRP (πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια), οστεοαναβολικών φαρμάκων και άλλων (290).

Το στάδιο της ΟΓ καθορίζει βέβαια και την επιλογή των βημάτων της θεραπείας που θα επιλεγθεί (**Πίνακας 2**).

<u>Στάδια</u>	<u>Κλινική εικόνα</u>
Σε κίνδυνο	Απουσία νεκρωτικού οστού σε ασθενείς υπό ΔΦ
Στάδιο 0	Απουσία κλινικής ένδειξης νεκρού οστού, με μη ειδικά σημεία και συμπτώματα
Στάδιο 1	Έκθεση νεκρωτικού οστού σε ασθενείς ασυμπτωματικούς
Στάδιο 2	Έκθεση νεκρωτικού οστού σε ασθενείς με πόνο και συμπτώματα φλεγμονής
Στάδιο 3	Έκθεση νεκρωτικού οστού σε ασθενείς με πόνο, φλεγμονή και ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: Οστική νέκρωση κάτω από το επίπεδο των φατνίων καταλήγο- ντας σε παθολογικό κάταγμα, εξωστοματικό συρίγγιο, στοματορινική επικοινωνία και/ή οστεόλυση στο έσω χείλος της κάτω γνάθου

Πίνακας 2. Στάδια και κλινική εικόνα ασθενών υπό διφωσφονικά.

Η συνεχιζόμενη σχετική έρευνα, βασιζόμενη πάντα στην βιολογία (291), που έως σήμερα δεν έχει προσκομίσει τα επιθυμητά αποτελέσματα, συνεχίζεται με την ελπίδα πως σύντομα θα φέρει σημαντικά διαγνωστικά και θεραπευτικά όπλα στην αντιμετώπιση αυτής της τόσο σημαντικής νοσολογικής οντότητας που μαζί με την άνοδο του «Οδοντιατρικού Δείκτη

Ευφυΐας» (Dental I.Q.) των ασθενών μας θα συμβάλει στην βελτίωση του επιπέδου Ποιότητας Ζωής τους, δια βίου (289, 290).

4.5. ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Έχοντας ήδη ανιχνεύσει την σχέση ΟΠ και άλλων ΜΝΟ με την υγεία της κρανιοπροσωπικής περιοχής, κυρίως μέσω της οδού του οστικού μεταβολισμού (292) και της οστικής ανακατασκευής, οφείλουμε να εξετάσουμε και την παρουσία στην περιοχή, των ρευματοπαθειών που είναι σύνηθες να «ομαδοποιούνται» και να αναφέρονται παράλληλα με τα ΜΝΟ, ανεξαρτήτως της αιτιολογίας και φύσης τους μια και τόσο οι τελικές τους επιπτώσεις αφορούν και στην εμπλοκή του οστού πέραν του αρθρικού θυλάκου αλλά όσο και γιατί ο χειρισμός τους εξαρτάται από την Ορθοπαιδική ειδικότητα τόσο σε επίπεδο Πρόληψης όσο και σε επίπεδο θεραπείας, χειρουργικής, συντηρητικής ή αναγεννητικής (293, 294). Πολλές κοινές μεθόδους θα δούμε και στο επόμενο κεφάλαιο ενώ εδώ θα επικεντρωθούμε στα εξής σημεία:

* Οι ρευματικές παθήσεις στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου χαρακτηρίζονται ως υποτιμημένες μια και παραμένουν αδιάγνωστες για εκτεταμένο χρονικό διάστημα με την Σαρκοείδωση, το Σύνδρομο Sjogren και το Σύνδρομο Wegener' s να υπερέχουν (295).

* Η εμπλοκή των αρθρίτιδων στην περιοχή της Κροταφογοναθικής Διάρθρωσης δεν πρέπει να μας διαφεύγει τόσο στην περίπτωση των ενηλίκων όσο και στις περιπτώσεις της ιδιοπαθούς Νεανικής Αρθρίτιδας (296).

* Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα με την κατεξοχήν φλεγμονώδη αιτιολογία της έχει μελετηθεί ιδιαίτερα ως προς την αμφίδρομη σχέση αλληλεπίδρασής της με την Περιοδοντική Νόσο λόγω των κοινών αιτιοπαθολογικών παραγόντων και μηχανισμών τους (296-298).

* Ιδιαίτερο επίσης ερευνητικό ενδιαφέρον έχει προσελκύει η επίπτωση της Περιοδοντικής Θεραπείας και η επιμελής φροντίδα της στοματικής υγείας στη πορεία της ΡΑ.



Έργο του Edward Gorey, με τίτλο: A Dull Afternoon (Ένα μουντό, βαρετό απόγευμα). Graham Gallery, 1974

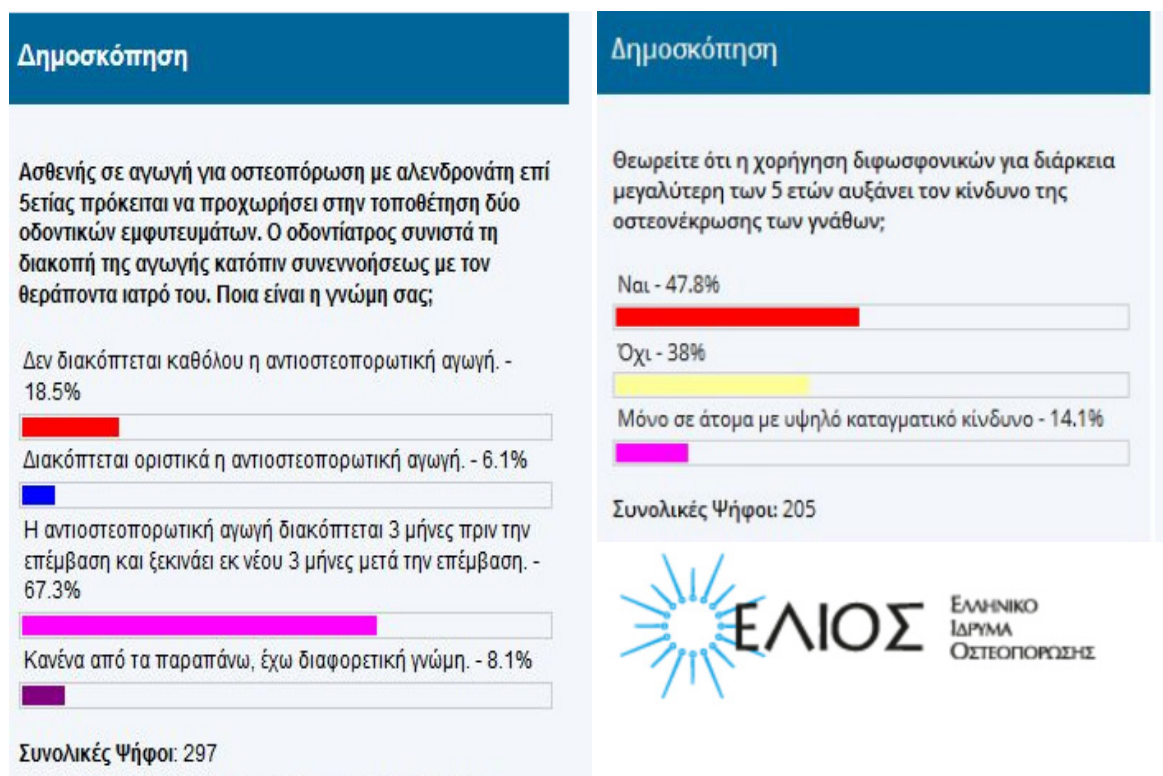
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΕΔΙΑ ΣΥΝΘΕΤΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΤΗΣ ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

5.1. ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΥΓΕΙΑ, ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η σύνθεση των τριών αυτών πεδίων της παρούσας μελέτης μας, είναι εξαιρετικά πολύπλοκο εγχείρημα' καθοριστικό όμως για την αποτελεσματική κατανόηση, πρόληψη και θεραπευτική διαχείριση των σχετιζόμενων ασθενειών όλων των περιοχών όπως ήδη αναλύσαμε, στα προηγούμενα κεφάλαια.

Αν αναλογιστούμε την ευρύτερη εικόνα του ζητήματος, είναι σαφές πως δεν μπορούν να χαραχτούν διαχωριστικές γραμμές μεταξύ των στοιχείων που απαρτίζουν όλες τις επιμέρους επιρροές και την συνθετική τους επίδραση, στα πλαίσια του Εξελικτικό-Αναπτυξιακού βιολογικού μοντέλου EnoDevo (299) και τις αρχές της Μωσαϊκής Εξέλιξης. Παντού σχεδόν εμπλέκονται επίσης, βιοηθικά διλλήματα αλλά και διλλήματα ορθής άσκησης βάσει κλινικών και τεκμηριωμένων πρωτοκόλλων που βρίσκουν κοινή αποδοχή και μέσα από την αξιοποίηση των πορισμάτων της Έρευνας, προσφέρουν ασφαλή καθοδήγηση στον κλινικό γιατρό προς εξασφάλιση της βέλτιστης, με τα δεδομένα την συγκεκριμένη χρονική στιγμή,

θεραπευτικής προσέγγισης των ασθενών του. Αυτό δεν είναι συνήθως καθόλου εύκολο ακόμη και σε ζητήματα που καθημερινά προκύπτουν όχι μόνο στο ημερήσιο πρόγραμμα των χώρων παροχής περίθαλψης αλλά και σε επιστημονικές αναζητήσεις σε συνέδρια, ομάδες μελέτης ή σε διαδικτυακές σελίδες ενημέρωσης όπως λ.χ. σε Δημοσκοπήσεις του ΕΛΙΟΣ⁹⁶ (31), που φαίνονται στην **Εικόνα 31**.



Εικόνα 31. Ενδεικτικές δημοσκοπήσεις σε καίρια ζητήματα, της διαδικτυακής ιστοσελίδας, του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης⁹⁷.

Ερωτήματα όπως αυτά της διακοπής της αντιοστεοπορωτικής αγωγής σε περιπτώσεις χειρουργικών στοματικών επεμβάσεων, της κατάρτισης σχεδίου θεραπείας σε ασθενείς με φαρμακευτική αγωγή, στο ιστορικό τους αλλά και το εάν πρέπει να δίδεται αντιμικροβιακή κάλυψη ή όχι σε περιπτώσεις οδοντιατρικής περίθαλψης σε ασθενείς με ορθοπαιδικές προθέσεις ή σε ασθενείς που θα δεχθούν οδοντιατρικά εμφυτεύματα, ακόμη αποτελούν, όπως είδαμε και πριν, αδιευκρίνιστα πεδία κυρίως για τον ευσυνείδητο επαγγελματία υγείας, που βρίσκεται σε μια διελκυστίνδα της επιστημονικής προόδου (που τότε μοιάζει να κινείται πολύ γρήγορα και άλλοτε πολύ αργά) και της ορθής του κρίσης, ανεπηρέαστης από άλλου είδους παράγοντες λ.χ. Medical marketing ή οικονομικό κόστος για τα συστήματα υγείας,

⁹⁶ <http://www.eemmo.gr>

⁹⁷ www.heliost.gr

μια και αληθεύει πως αν και βρισκόμαστε στον 21^ο αιώνα, αποτελεί τραγική πραγματικότητα, το γεγονός πως οικονομικοί όροι συχνά καθορίζουν εκ των πραγμάτων, τις επιλογές που αφορούν στην Υγεία (ουσιώδες δικαίωμα κάθε ανθρώπου).

Ας εξετάσουμε λοιπόν αυτόνομα, μέσα από το τριπλό αυτό πρίσμα, μια σειρά ζητημάτων που κατά κανόνα έχουν πολλές κοινές συνισταμένες αλλά για λόγους στρατηγικής θα τα προσεγγίσουμε σε τέσσερις άξονες: την Ευπάθεια, το πλαίσιο Γενικής Υγείας, τις αρχές Αναγεννητικών Τεχνικών, την Εμφυτευματολογία.

5.2. ΕΥΠΑΘΕΙΑ



Η Ευπάθεια (Frailty) (300) είναι ένας όρος που πια δεν πρέπει να μας διαφεύγει στη διαχείριση των ασθενών μας, με την πρόοδο της ηλικίας τους και σχετίζεται με την πρόκληση ορθοπαιδικών προβλημάτων αλλά στην αιτιολογία της παίζουν ρόλο και τα ΜΝΟ. Το επίπεδο της ευπάθειας ως κατάσταση υγείας μπορεί να καθορίσει το προοπτικό σχέδιο θεραπείας ώστε να αποτραπεί η αμέλεια περίθαλψης του πληθυσμού, με την πρόφαση της «μεγάλης ηλικίας» (301) που αποδεικνύεται πως ως μόνο «αριθμός» ελάχιστα μπορεί να υποδεικνύει για την καταλληλότητα της παρεχόμενης περίθαλψης. Ο νέος όρος «επιτηρούμενη αμέλεια» (supervised negligence), που ακούγεται συχνά σε ιατρικά forums (fora)⁹⁸, περιγράφει εύστοχα το πρόβλημα, χωρίς να είναι επιστημονικά διαδεδομένος και τεκμηριωμένος ακόμη. Ο προσδιορισμός του βαθμού της ευπάθειας, άρα και των προβλημάτων που συνοδεύει, φαίνεται στην Rockwood Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας στην **Εικόνα 31** από το Dalhousie University (302).

Η «Ευπάθεια» (MeSH Unique ID: [D000073496](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2000073496)) που είναι σχετικά πρόσφατος όρος, παρουσιάζεται στο MeSH Λεξιλόγιο της Αμερικανικής Εθνικής Ιατρικής Βιβλιοθήκης (Medical Subject Headings), το 2018 ενώ ο σχετικός όρος «Asthenia» υπάρχει από το 1966 και καθιερώθηκε το 1999. Ορίζεται ως μια γενική κατάσταση ευαλωτότητας σε παράγοντες που κανονικά δεν θα εμπεριείχαν κίνδυνο, με πολλές αιτιολογικές παραμέτρους και σύνθετες επιπτώσεις που συνοδεύεται από έκπτωση της λειτουργίας πολλών συστημάτων και χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία, κόπωση, χαμηλή κινητική απόδοση, χαμηλή φυσική δραστηριότητα και ακούσια απώλεια βάρους («...a state of increased vulnerability to stressors, following declines in function and reserves across multiple physiologic systems, characterized by muscle weakness, fatigue, slowed motor performance,

⁹⁸ <https://www.merriam-webster.com/dictionary/forum>

low physical activity and unintentional weight loss»). Συνυπάρχει συχνά η ελαττωμένη δυνατότητα να επανέλθουν από επεμβάσεις ή ασθένειες, προβλήματα ακοής, μικρότερη συμμετοχή σε προληπτικές δραστηριότητες (Εικόνα 32).

Clinical Frailty Scale*

<p> 1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.</p> <hr/> <p> 2 Well – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.</p> <hr/> <p> 3 Managing Well – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.</p> <hr/> <p> 4 Vulnerable – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.</p> <hr/> <p> 5 Mildly Frail – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.</p> <hr/> <p> 6 Moderately Frail – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.</p>	<p> 7 Severely Frail – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).</p> <hr/> <p> 8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.</p> <hr/> <p> 9 Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.</p>
---	---

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.
 2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.

Εικόνα 32. Κλίμακα Κλινικής Ευπάθειας (302).

Εξάλλου εμφανίζεται στην αγγλική βιβλιογραφία, ήδη από την δεκαετία του 1960 αν και στην βάση MeSH, μόλις το 2013 (308), ο όρος «Ageism» (309) που αποδίδεται ως «Ηλικιακός Ρατσισμός» δηλαδή ως «αυτόματη» διαδικασία χρήσεως στερεοτύπων, προκαταλήψεων και διακρίσεων εναντίων ανθρώπων με κριτήριο την ηλικία τους. Ρητές προκαταλήψεις (explicit biases) εμπεριέχουν σκόπιμη ή συνειδητή διάκριση ενώ υπονοούμενες προκαταλήψεις (implicit biases) γίνονται ασυνείδητα με εξίσου δυσάρεστα και άδικα αποτελέσματα για τα δικαιώματα των θιγόμενων ατόμων.

Πολλές επίσης έρευνες δείχνουν πως η τάση των ατόμων να επιβάλλουν μόνοι τους, αυτήν την στάση στον εαυτό τους, τον αυτοπεριορισμό (self restriction), σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Είναι ευνόητο πως η ψυχολογική αβεβαιότητα για την δυνατότητα σωματικής ανταπόκρισής τους, τους αποτρέπει από μια διαχείριση της καθημερινότητας που θα μπορούσε να λειτουργήσει θετικά για την πορεία της φυσικής αλλά

και νοητικής και ψυχολογικής τους ευεξίας. Η αποχή λ.χ. από την άσκηση ή κοινωνικές δραστηριότητες ή το χειρότερο από την αναζήτηση υψηλού επιπέδου περίθαλψη λόγω αμφιβολίας για το αν μπορούν να ανταπεξέλθουν σωματικά ή εάν την «δικαιούνται», μπορεί να συμβάλει στην πολύ πιο γρήγορη επιβάρυνση όλων των επιμέρους συστημάτων (μυοσκελετικού, καρδιαγγειακού, νοητικού επιπέδου και άλλων). Ο ΠΟΥ χειρίζεται με ευαισθησία και αυστηρότητα τα ζητήματα που προκύπτουν και ευαισθητοποιεί τους υπεύθυνους φορείς για την αποτροπή και επιδιόρθωση των επιπτώσεων.

Η κλίμακα της συμπεριφοράς προς άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ΚΑΟΡ (Kogan's attitudes toward old people scale) έχει χρησιμοποιηθεί για μια βασική ταξινόμηση και η σχέση μεταξύ Ευπάθειας και Ηλικιακών Διακρίσεων έχει αρχίσει ήδη να μελετάται (303-306). Ας εξετάσουμε ακολούθως, κάποιες παραμέτρους επιπλέον των όσων ήδη είδαμε, έως τώρα, που τοποθετούνται στο πλαίσιο της γενικής υγείας των ατόμων κάθε ηλικίας.

5.3. ΠΛΑΙΣΙΟ ΓΕΝΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Η Υγεία κι Ευεξία ενός ατόμου καθορίζονται τόσο από τα γονίδια και τα προσωπικά τους χαρακτηριστικά όσο και από το φυσικό και κοινωνικό πλαίσιο στο οποίο βρίσκεται και διαβιώνει. Ο περιβάλλον χώρος στην φυσική, κοινωνική, οικονομική, πολιτική διάστασή του όπως και η ικανότητα των δομών και των υποδομών για προσαρμοστικότητα στην σύγχρονη εποχή και στις διάφορες φάσεις ανάπτυξης και ωρίμανσης του πολίτη-ατόμου, παίζει καθοριστικό ρόλο.

Ήδη εξετάσαμε πώς η γενική υγεία καθώς και οι οδοντικοί και κρανιοπροσωπικοί τραυματισμοί από πτώσεις (συχνά λόγω σαρκοπενίας ή ευπάθειας), η αποχή από φυσική δραστηριότητα, η φαρμακευτική αγωγή, ο φαύλος κύκλος της μη πλήρους οδοντιατρικής περίθαλψης και πολλές άλλες παράμετροι αλληλοεπηρεάζονται. Κάποιες από τις σχέσεις αυτές θα διερευνήσουμε και περαιτέρω, στο επόμενο 6ο κεφάλαιο όπου όλα αυτά, αναλύονται ανά ειδικότητα και πεδίο υγειονομικής κι ερευνητικής ενασχόλησης.

Στο Παράρτημα II, επίσης γίνεται μια σχηματική αναφορά Συστηματικών Νόσων με σκελετικά ευρήματα Κρανιοπροσωπικής Εμπλοκής. Προς το παρόν, ας εξετάσουμε εδώ, κάποια ζητήματα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος που προκύπτουν από τα κοινά υποσύνολα και τα πεδία συνάντησης της Ορθοπαιδικής, των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών και της Κρανιοπροσωπικής Υγείας πέραν των όσων ήδη αναλύσαμε στα προηγούμενα κεφάλαια.

5.3.1. ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Προκύπτει ξεκάθαρα έως εδώ, πως παράγοντες της γενικής υγείας, που απλώνονται σε ένα ευρύτατο φάσμα από προφανείς έως γενικά μη «υπολογίσιμοι» (λ.χ. η υψηλή LDL-χοληστερόλη ή η ανεπαρκής βιταμίνη D) (307-312), στην περιοχή του ΚΠΣ, μπορεί να παίζουν καταλυτικό ρόλο στην εξασφάλιση της καλής υγείας ή της μέγιστης δυνατής «απόδοσης» των θεραπευτικών επιλογών που ακολουθούμε.

Πέραν των μη τροποποιήσιμων γενετικών παραγόντων (φυλετικές διαφορές, φύλο, ηλικία) υπάρχουν κι εκείνοι που επιδέχονται βελτίωσης (κάπνισμα, αλκοόλ, παχυσαρκία, συννοσηρότητες ΜΝΟ, Σ. Διαβήτη τύπου ΙΙ, Ρ.Α., μεταβολικό σύνδρομο, δυσλιπιδαιμία, νεφρική οστεοδυστροφία). Η βελτίωση αυτών ή η χρονική ταξινόμηση, εάν είναι δυνατόν, των θεραπειών που χρειάζεται παράλληλα ένας ασθενής (όπως η ακολουθία της οδοντιατρικής αποκατάστασης με την αντιοστεοπορωτική ή την αντινεοπλασματική θεραπεία, χημική ή ακτινοθεραπεία) μπορεί να συνεισφέρει σε ένα υγιέστερο οστικό πεδίο, ποσοτικά και ποιοτικά (σε αγγειοβρίθεια, κυτταροβρίθεια) το οποίο θα αποτελέσει πηγή κυττάρων, ρυθμιστικών παραγόντων, θρεπτικών συστατικών αλλά και πεδίο ανάπτυξης νέων αγγείων προς καλλίτερη επούλωση και οργάνωση της πώρωσης ή της οστεοενσωμάτωσης, ιδιαίτερα εάν έχει συνδυαστεί τεχνική ελάχιστης χειρουργικής παρέμβασης και επίτευξη του μικρότερου κατά το δυνατόν χειρουργικού τραύματος.

Η φαρμακευτική αγωγή αλλά και η Οζονοθεραπεία (28, 111-113, 116, 125, 305), η Φωτοδυναμική θεραπεία (126, 129, 133, 134), η ενίσχυση μέσω συμπληρωμάτων διατροφής ή ειδικού τύπου διατροφής και πολλά άλλα έχουν εξετασθεί ως προς την δυνατότητά τους να «ενισχύσουν» μεταβολικά ή να «βελτιστοποιήσουν» τόσο γενικά τον οργανισμό όσο και το οστικό και ιστικό υπόστρωμα της περιοχής ενδιαφέροντός μας και να υποβοηθήσουν την ανταπόκριση και μέγιστη αξιοποίηση των θεραπευτικών μας μέσων. Εξαιρετική συμβολή επίσης μπορούν να έχουν αναγεννητικές τεχνικές με την χρήση μοσχευμάτων, βιοϋλικών, αυξητικών παραγόντων, BMPs και άλλων που θα αναλύσουμε στην επόμενη ενότητα της Οστικής και Ιστικής Αναγέννησης.

5.3.2. ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ (ΦΑ)

Η ΦΑ ενός ασθενούς μπορεί να στοχεύει στον οστικό μεταβολισμό ή σε άλλα νοσήματα κι έχοντας ήδη ασχοληθεί διεξοδικά με την συσχέτιση διαφόρων τύπων Φ.Α. με την συσχετιζόμενη γναθιαία οστεονέκρωση (MRONJ) τόσο σε επίπεδο αιτιολογίας όσο και σε επίπεδο θεραπευτικής προσέγγισης, ας δούμε πώς μπορεί να επηρεασθεί η υγεία του ΚΠΣ,

ανά περίπτωση Φαρμακευτικής Αγωγής σε άλλες περιπτώσεις και ιδιαίτερα η έκβαση χειρουργικών επεμβάσεων που emπίπτουν στην Τραυματολογία και στην Εμφυτευματολογία (ορθοπαιδική και στοματοχειρουργική), της οποίας οι εφαρμογές διευρύνονται συνεχώς.

5.3.2.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΕΙ ΣΕ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ, ΠΛΗΝ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

I. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή ή κορτικοειδή είναι στεροειδείς ορμόνες από τον φλοιό των επινεφριδίων ή συνθετικά παρασκευασμένα ανάλογα αυτών που διαχωρίζονται σε α. γλυκοκορτικοειδή, όπως η κορτιζόλη κι ελέγχουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών ενώ ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση και β. αλατοκορτικοειδή, όπως η αλδοστερόνη κι ελέγχουν τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών και του νερού, κυρίως προκαλώντας την κατακράτηση νατρίου στα νεφρά. Εμπλέκονται σε ένα εύρος θεραπευτικό που εκτείνεται από την διαχείριση του stress και της συμπεριφοράς έως ανοσολογικά (ιδίως αυτοάνοσα) νοσήματα, φλεγμονές, εξισορρόπηση ηλεκτρολυτών και πλήθος άλλων, πέραν της εμπλοκής στον οστικό μεταβολισμό που ήδη είδαμε και σε συνδυασμό με την πιθανότητα οστεονέκρωσης⁹⁹. Η δράση τους συνοπτικά περιλαμβάνει ελάττωση της εντερικής απορρόφησης Ca, αύξηση της PTH και γενικά αύξηση της οστεοκλαστικής με μείωση της οστεοαναβολικής δραστηριότητας.

Γενικά η βιβλιογραφία ως προς την πόρωση καταγμάτων τείνει στο ότι μπορεί να την καθυστερήσουν καθώς επηρεάζουν τις εμβιομηχανικές ιδιότητες των οστών και οπωσδήποτε πρέπει το ιστορικό διάρκειας χρήσης και η δοσολογία τους να λαμβάνονται υπόψη στην κατάρτιση σχεδίων θεραπείας. Ανάλογα ισχύουν και για την τοποθέτηση ενδοστοματικών εμφυτευμάτων, ιδίως όταν έχουμε συνύπαρξη αυτοάνοσων νοσημάτων στην περιοχή οπότε εκτός από την οστική ποιότητα επηρεάζεται και ο στοματικός βλεννογόνο και οι μαλακοί ιστοί ευρύτερα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συχνά γίνεται η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών, των οποίων οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ γενικά είναι σπάνιες, στην περιοχή του στόματος είναι ιδιαίτερα συχνές (λ.χ. ερυθρηματώδη ή ψευδομεμβρανώδη καντιντίαση). Εδώ τα συμπεράσματα της βιβλιογραφίας είναι αντικρουόμενα και συχνά προτείνεται η διαφοροποίηση των πρωτοκόλλων με χρήση αντιβίωσης (313, 314) ή τροποποίηση της χειρουργικής τεχνικής (315).

⁹⁹ <https://cortisone-info.com/en/side-effects/bone-issues/>, Accessed 11th November 2020.

II. Ανοσοκατασταλτικά

Αντικρουόμενες είναι επίσης οι βιβλιογραφικές απόψεις για τα ανοσοκατασταλτικά (Κυκλοσπορίνη Α, Αζαθειοπρίμη, Μιζοριμπίνη, Μυκοφαινολάτη, Κυκλοφωσφαμίδη) γενικότερα, με κάποιες μεταξύ τους διαφορές αλλά με την εξαγωγή ενός σφαιρικού συμπεράσματος περισσότερο αρνητικού για την δράση τους (μυελοκαταστολή, νεφρική δυσλειτουργία, ευπάθεια σε λοιμώξεις) (316) όπως εξάλλου και της αντιρρευματικής Μεθοτρεξάτης και της χημειοθεραπευτικής Σισπλατίνης (317).

Παράλληλα με τις εκτεταμένες ασάφειες και απορίες που δεν καλύπτει η Έρευνα και η Βιβλιογραφία έως σήμερα, ένα μεγάλο επίσης αδιερεύνητο πεδίο, αποτελεί η συμπεριφορά και πρόγνωση ήδη τοποθετημένων εμφυτευμάτων, εάν στην πορεία, χρειαστεί κάποια εκ των προαναφερθέντων τύπων Φ.Α., πληροφορία που θα ήταν τρομερά χρήσιμη για την κατάρτιση των σχεδίων θεραπείας μας, την ενημέρωση των ασθενών μας και την έγκυρη (νομικά και ηθικά) συναίνεσή τους, σε αυτήν.

III. Αντιβιοτικά

Είδαμε ήδη στα προηγούμενα κεφάλαια, πώς από το 1958, το Μικροβίωμα μελετάται ως προς τις συμβιωτικές αλλά και δυσβιωτικές, δυνητικά παθογόνες σχέσεις του με τον ξενιστή (ή φιλο- ξενούνται;) οργανισμό. Ο μικροβιακός παράγοντας επίσης, υπό το πρίσμα της συσχέτισης στοματικής-συστηματικής υγείας και η αντιβιοτική κάλυψη αποτελούν κεφάλαια μεγάλου ενδιαφέροντος, σε πολλούς προληπτικούς και θεραπευτικούς άξονες:

Αντιβιοτική κάλυψη περί-εγχειρητικά, στην Ορθοπαιδική

Όπως είδαμε, η επιμόλυνση του ορθοπαιδικού χειρουργικού πεδίου περιπλέκεται ακόμη περισσότερο από την αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων αντιβιοτικών, την συγκεκριμένη βιοδιαθεσιμότητά τους ανά περιοχή και την υποχρέωση λελογισμένης χρήσης τους προκειμένου να μην βρεθούμε μοιραία μπροστά στην αδυναμία δράσης τους. Στην αντιβιοτική κάλυψη ορθοπαιδικών επεμβάσεων, χρησιμοποιούνται συχνά αντιβιοτικά όπως η Σιπροφλοξασίνη με λίγα αρνητικά σημεία που αφορούν στον αρθρικό χόνδρο και τον μηχανισμό πάρωσης και που ίσως αναστέλλονται με χορήγηση Mg (in vitro μόνο αποτελέσματα) (318). Πειραματικά επίσης αποτελέσματα δείχνουν την *κεφουροξίμη* να επηρεάζει πιο αρνητικά την πάρωση από την *κεφαζολίνη* και να πρέπει να αποφεύγεται στην συνήθη κλινική πράξη.

Κι ενώ είναι κοινά αποδεκτή η χρήση αντιβίωσης στα ορθοπαιδικά χειρουργεία, γεγονός αποτελεί πως ακόμη και σήμερα, υπάρχει έντονος διάλογος χωρίς όμως σαφή συμπεράσματα για το είδος, την δοσολογία, την χρονική διάρκεια και τον τρόπο χορήγησης των καταλληλότερων αντιβιοτικών σχημάτων (168, 280) τόσο για τα «ανοικτά» τραύματα όσο και για τις «καθαρές» επεμβάσεις (clean orthopedic operations) όπως οι ολικές αρθροπλαστικές ισχίου, γόνατος ή η τοποθέτηση ορθοπαιδικών εμφυτευμάτων, ο ΠΟΥ περιλαμβάνει στις λίστες ελέγχου του, την προφυλακτική αντιβίωση για τα ορθοπαιδικά και ορθογναθικά χειρουργεία (319-322), ενώ επισημαίνει πως καλλίτερα σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες ενώ οπωσδήποτε πρέπει να εξετασθούν οι ιδιαιτερότητες του παιδιατρικού πληθυσμού αλλά και οι επιπτώσεις της παρατεταμένης αντιβιοτικής χρήσης στο μικροβίωμα καθώς και τα πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής εφάπαξ κάλυψης (με πιθανή συμπλήρωση, κατά την διάρκεια της επέμβασης, σε παρατεταμένες χρονικά επεμβάσεις) έναντι των συνεχιζόμενων μετεγχειρητικά δόσεων. Η εκ μακρόθεν μικροβιοφορία λοιμώξεων (στοματική κοιλότητα, δέρμα, κ.λπ.) που υπάρχει ήδη προεγχειρητικά ή είναι δυνατόν να προκύψει μετεγχειρητικά, πρέπει να ελέγχεται σχολαστικά, ιδιαίτερα στην περίπτωση προθέσεων.

Εννοείται πως πάντα ισχύουν τα βασικά μέτρα ασηψίας και αντισηψίας όπως τα εκθέσαμε στο 3^ο κεφάλαιο, μαζί με τον έλεγχο της ροής του αέρα στους χειρουργικούς θαλάμους όπως και του αριθμού και τρόπου κίνησης των παρισταμένων ατόμων. Ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος (συχνός στην ρινική περιοχή) είναι ο κυριότερος λοιμογόνος μικροοργανισμός που προσβάλλει τις αρθροπλαστικές ισχίου και αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση λοίμωξης έως και ένα έτος μετεγχειρητικά. Η καλλιέργεια ρινικού εκκρίματος αποτελεί μέθοδο εντοπισμού του και είναι απαραίτητος ο έλεγχός του, ακολουθούμενος από σχολαστική απολύμανση της περιοχής (χρήση βακτηριοκτόνου αλοιφής ή ρινικών εκνεφωμάτων μουπιροκίνης, αν και παραμένει σε ποσοστό 20-30%).

Συμπληρωματικά χρησιμοποιούνται σχολαστικά πρωτόκολλα προετοιμασίας του ασθενούς και της περιοχής του χειρουργείου με χρήση γλυκονικής χλωρεξιδίνης 2% (οδηγίες από το Κέντρο Πρόληψης κι Ελέγχου ασθενειών-Center for Disease Control and Prevention-CDC)¹⁰⁰. Ένας άλλος τομέας αντιβιοτικής χρήσης είναι η αντιμετώπιση των συνεπειών των σωματιδίων φθοράς από την επιφάνεια των προθέσεων. Εδώ έχουν μελετηθεί κυρίως η Ριφαμπικίνη, με σημαντικό ρόλο στην οστεόλυση και άλλες ασθένειες που προκαλούνται

¹⁰⁰ <https://www.cdc.gov/>, Accessed 11th November 2020.

από υπερβολικό σχηματισμό και δράση οστεοκλαστών αλλά και η ερυθρομυκίνη που επίσης μείωσε την οστεοκλαστική οστική απορρόφηση. Στον ίδιο τομέα, μελέτες σχετικές με την ιωδιούχο ποβιδόνη δείχνουν πως έχει αρνητική επίδραση στην οστεοποίηση ενώ οι γενταμυκίνη και η βανκομυκίνη μάλλον όχι, την ώρα που η δοξυκυκλίνη φαίνεται πως μπορεί να είναι ωφέλιμη στην πρόληψη και την θεραπεία τόσο της επαγόμενης από σωματίδια φθοράς, οστεόλυση όσο και της άσηπτης χαλάρωσης (316, 318).

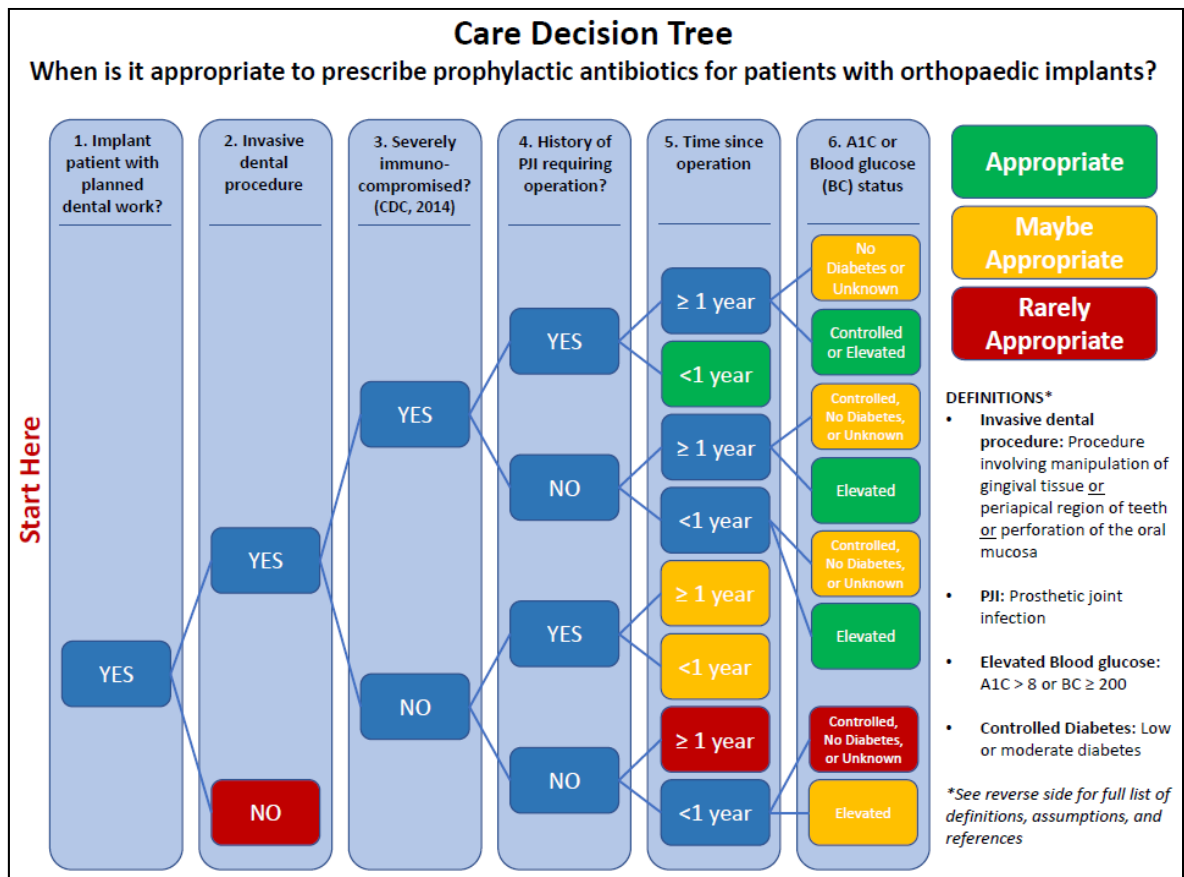
Ως προς την Οδοντιατρική Εμφυτευματολογία και Οστεοενσωμάτωση, μετά από μελέτη 4 πρωτοκόλλων χορήγησης Αμοξυκιλλίνης ενώ δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές η βιβλιογραφία πιθανολογεί πως η παρατεταμένη χρήση της μπορεί να έχει μάλλον αρνητικά αποτελέσματα (323).

Αντιβιοτική κάλυψη περί-εγχειρητικά Ορθοπαιδικής και Οδοντιατρική

Σε περίπτωση άνεσης χρονικού προγραμματισμού μιας επέμβασης, καλό είναι να υπάρχει συνεργασία ορθοπαιδικών και οδοντιάτρων για την αποκατάσταση της στοματικής υγείας και τον έλεγχο οποιασδήποτε στοματικής φλεγμονής προ της χειρουργικής επεμβάσεως ιδιαίτερα όταν εμπλέκονται προθέσεις. Σημαντικότερη είναι επίσης η ενημέρωση των ασθενών από τους επεμβαίνοντες ορθοπαιδικούς, για τον ρόλο της καλής στοματικής υγείας στην ομαλή εξέλιξη σοβαρών μυοσκελετικών καταστάσεων, μια και δύσκολα θα σκεφτούν μόνοι τους ενώ ταλαιπωρούνται από ζητήματα που θεωρούν πιο επείγοντα και σοβαρά, να αναζητήσουν οδοντιατρική φροντίδα την οποία, πιθανότατα εκλαμβάνουν ως άσχετη με την ορθοπαιδική τους υγεία.

Ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή μεθύτερων επιμολύνσεων, όπως είδαμε, χρειάζεται επίσης ο οδοντιατρικός χειρισμός των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ανάλογες επεμβάσεις ακόμη και όταν περάσει μεγάλο χρονικό διάστημα. Η Αμερικανική Ακαδημία Ορθοπαιδικών Χειρουργών επιμελείται την έκδοση αναλυτικών Οδηγών με Συστάσεις Ενεργειών που πρέπει να ακολουθούνται σε διάφορες κλινικές συγκυρίες όπως το «Δέντρο Προφυλακτικών Αποφάσεων» που απεικονίζεται δεξιά, στην **Εικόνα 33**. Σίγουρα η βιβλιογραφία τεκμηριώνει την χρήση αντιβιοτικής κάλυψης σε πολλές περιπτώσεις με διαφορές όμως στα επιμέρους στοιχεία όπως προαναφέραμε και η επιλογή του τύπου της Αντιβιοτικής Αγωγής, κατά τις Οδηγίες της Αμερικανικής Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας, μετά από παραπομπή του θεράποντος οδοντιάτρου οφείλει να είναι στα χέρια του επεμβαίνοντος Ορθοπαιδικού. Είναι άξιο σκέψης το γεγονός πως σε αυτές τις αποφάσεις παίζει σημαντικό ρόλο η άποψη του ασθενούς και έχουν φτιαχτεί ειδικά έντυπα που

ενημερώνουν τον ασθενή και τον καθοδηγούν στο πώς θα πάρει μέρος στην «συμμετοχική» απόφαση για λήψη ή όχι αντιβιοτικής θεραπείας (324).



Εικόνα 33. Care decision tree (πηγή: AAOS)¹⁰¹.

Αντιβιοτική κάλυψη Οδοντιατρικών θεραπειών & Εμφυτευματολογίας

Σε άρθρο γραμμένο τον Δεκέμβριο του 2019 (320) υποστηρίζεται η άποψη πως την επόμενη 20ετία, οι ανθεκτικές στην αντιβίωση, λοιμώξεις εξαιτίας της υπερσυνταγογράφησης, θα μετατρέψουν ακόμη και απλές επεμβάσεις σε υψηλού κίνδυνου. Η Οδοντιατρική κατά το άρθρο, τουλάχιστον στην Αγγλία, είναι υπεύθυνη για το 5-7% της συνολικής συνταγογράφησης με (περίπου) τουλάχιστον 1 στους 6 ασθενείς να λαμβάνει σχετική οδηγία από τον γιατρό του.

Για να καθοδηγήσουν τους κλινικούς οδοντιάτρους στην συμβολή τους, στην αποτροπή του προβλήματος, έχουν οργανωμένα πολύ ωραία διαδικτυακά πεδία ενημέρωσης που ίσως θα

¹⁰¹ <https://www.aaos.org/quality/quality-programs/tumor-infection-and-military-medicine-programs/orthopaedic-implant-infection-in-patients-undergoing-dental-procedures/>, Accessed 11th November 2020.

έπρεπε να υιοθετηθούν και από άλλες χώρες και που στις περισσότερες των περιπτώσεων στοχεύουν και στην πρόληψη της μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας (325-327).

Η μέσω της συστηματικής χορήγησης και κυκλοφορίας, αντιβιοτική διείσδυση, βέβαια στις περιοχές ενδιαφέροντος όπως οι διάφορες οστικές θέσεις ή οι διαφορετικές μοίρες των αρθρώσεων, είναι κάτι που είναι ασαφές, δύσκολο στην διερεύνησή του και η έρευνα και βιβλιογραφία ασχολούνται με το θέμα εκτενώς (328). Για τους ανωτέρω λόγους (βιοδιαθεσιμότητας, μη άσκοπης χρήσης σε περιοχές που δεν χρειάζεται, οικονομικούς, αποφυγής ανάπτυξη αντοχής), είναι πολύ δημοφιλής ο συνδυασμός αντιβιοτικών ή άλλων ουσιών (λ.χ. τεριπαρατίδης ή φθορίου) τοπικά, στα βιοϋλικά σε αναγεννητικές επεμβάσεις ή ο συνδυασμός τους στην Εμφυτευματολογία όπως θα αναλυθεί στις επόμενες ενότητες.

Αντιβιοτικές αναφορές οστεονέκρωσης γνάθων

Συνοπτικά και συμπληρωματικά των όσων ήδη αναφέραμε στην ενότητα της Οστεονέκρωσης ΟΝΓ (MRONJ), η αντιβιοτική αγωγή προληπτικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΟΝΓ ή θεραπευτικά σε ήδη πάσχοντες έχει προσελκύσει έντονα το ενδιαφέρον με, για μια ακόμη φορά, χωρίς κατασταλαγμένα και απολύτως ξεκάθαρα αποτελέσματα. Πάντα στην θεραπευτική προσέγγιση είναι σκόπιμο το αντιβιογράμμα αν και όταν δεν είναι εφικτό, αντιβίωση ευρέως φάσματος ενδείκνυται. Απόλυτη σύγκλιση δεν υπάρχει επίσης ούτε στις χρονικές και δοσολογικές συστάσεις αλλά γενικά υπάρχει μια αναλογία με τους ασθενείς υπό αντιοστεοπορωτική αγωγή με Διφωσφονικά (329).

IV. Αντιπηκτικά

Τα αντιπηκτικά εμπλέκονται με τον οστικό μεταβολισμό σε ποικίλες περιπτώσεις, λ.χ.: - χειρουργημένοι ασθενείς προς πρόληψη σχηματισμών θρόμβων αίματος που μπορεί να οδηγήσουν σε πνευμονική εμβολή, -πρόληψη εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, -οξέα στεφανιαία σύνδρομα, -πρόληψη εμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και με μεταλλικές καρδιακές βαλβίδες, -καρκινοπαθείς και ηλικιωμένους που συχνά βρίσκονται σε αγωγή, πάνω από 24 μήνες. Γενικά η βαρφαρίνη (με διαφορετική δράση στις διαφορετικού τύπου, εμφυτευματικές επιφάνειες), οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (HXMB-LMWH), και οι μη κλασματοποιημένες μορφές ηπαρίνης, δρουν αρνητικά μέσω της μείωσης του κολλαγόνου τύπου II και της επιμετάλλωσης.

Αντιθέτως το Fondaparinux δείχνει να μη επηρεάζει την οστεοβλαστο-εξαρτώμενη διαδικασία και τα νεώτερα από του στόματος αντιπηκτικά (Rivaroxaban/Xarelto), σε πειραματικό τουλάχιστον επίπεδο δείχνουν να μην επηρεάζουν την Οστεοενσωμάτωση και την πύρωση καταγμάτων. Επιπρόσθετα, σε μελέτη αλλαγής της Φ.Α. από βαρφαρίνη (για κολπική μαρμαρυγή) σε ριβαροξαμπάνη φαίνεται να αυξάνονται οι δείκτες οστικής παραγωγής και να μειώνονται εκείνοι της οστικής απορρόφησης (330).

V. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ/NSAIDs)

Γενικά (αν και ασαφή τα ερευνητικά αποτελέσματα), αρνητικές επιδράσεις έχουν τα ΜΣΑΦ (που συχνά δίδονται και σε ΣΕΛ, όπου υπάρχουν και άλλα προβλήματα επιθηλίου κι επούλωσης) και οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) που είναι οι πιο ισχυροί αναστολείς της οστεοενσωμάτωσης σε κυτταρικό επίπεδο κυρίως σε μακροχρόνια χρήση ενώ η οποιαδήποτε αρνητική επίδραση στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο είναι μάλλον αναστρέψιμη. Οι αναστολείς της COX-1, βέβαια φαίνονται πιο ασφαλείς ενώ για όλα φαίνεται να παίζει ρόλο η έκταση του τραύματος, η δόση, η χρονική διάρκεια λήψης (331).

VI. Ασπιρίνη

Αν και ΜΣΑΦ, η Ασπιρίνη (πρώτη επιλογή στην κλίμακα διαχείρισης του πόνου) με την παυσίπονη και αντιφλεγμονώδη δράση της, αναφέρεται ξεχωριστά γιατί ενώ σε χαμηλές δόσεις, λειτουργεί ως αναστολέας COX-1, σε ενδιάμεσες δόσεις αναστέλλει την COX-1 αλλά και την (COX-2). Κι εδώ, διχασμένα τα συμπεράσματα και δεν πρέπει να παραβλέπουμε και την αντιπηκτική της δράση ενώ η έρευνα των τελευταίων ετών δείχνει νέους ορίζοντες χρήσης της λ.χ. σε συνδυασμό με PRF (332) ή την προαγωγή της οστεογενετικής δραστηριοποίησης βλαστικών κυττάρων του ανθρώπινου οδοντικού πολφού (332).

VII. Λοιπά παυσίπονα: Παρακεταμόλη (Ακεταμινοφαίνη), Οπιοειδή

Στην λίστα των υπόλοιπων παυσίπονων, η Παρακεταμόλη (Ακεταμινοφαίνη και με αντιπυρετική δράση), υποτίθεται πως δρώντας στην COX-3, θεωρείται ασφαλέστερη όπως και τα οπιοειδή (για μέτριο έως σοβαρό πόνο) (333-336).

VIII. Αναστολείς Αντλίας Πρωτονίων

Αναστολείς Αντλίας Πρωτονίων χορηγούνται συνήθως συνοδευτικά των ΜΣΑΦ προς πρόληψη ανεπιθύμητων γαστρικών αντιδράσεων και υποτίθεται πως ο μηχανισμός δράσης

τους, σχετικός με γονιδιακή έκφραση είναι μάλλον αρνητικός στην επίτευξη οστεοενσωμάτωσης. Επίσης ερευνάται ο συσχετισμός τους με πιθανή μυοπάθεια με την ευνότητα σχέση με την οστική υγεία (337, 338).

IX. Αντικαταθλιπτικά, Αντιεπιληπτικά, Αναστολείς εκλεκτικοί Σεροτονίνης

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τα αντισπασμωδικά, δεν διαθέτουν ακόμη τεκμηρίωση ως προς την επίδρασή τους στην οστεοενσωμάτωση ενώ οι εκλεκτικοί αναστολείς της Σεροτονίνης (SSRIs) που χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά σε κάποιους ασθενείς, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας εμφυτευμάτων σε επίπεδο μηχανικής φόρτισης (339, 340). Αναφέρεται επίσης όπως θα δούμε και στην ενότητα της Νευρολογίας στο επόμενο κεφάλαιο πιθανή αλληλεπίδραση των αγωγών με στόχους το μυοσκελετικό και το νευρικό σύστημα (341).

X. Διουρητικά

Τα διουρητικά, με την ευρεία χρήση τους στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας, επεμβαίνουν άμεσα στον οστική υγεία με επηρεασμό του μεταβολισμού ή έμμεσα ευνοώντας τις πτώσεις λόγω υπότασης (342). Διαχωρίζονται σε:

Χα. Διουρητικά-Θειαζίδες

Περιλαμβάνουν τις θειαζίδες με θετική δράση στον οστικό μεταβολισμό, με αύξηση της οστικής πυκνότητας και μείωση της απέκκρισης Ca^{++} . Χρησιμοποιούνται κυρίως σε ασθενείς με νεφρολιθίαση και ασβεστιουρία, προτιμούνται σε ασθενείς με πιθανά οστεοπορωτικά προβλήματα αλλά δεν έχει ακόμη αποφασισθεί η φύση του ρόλου τους στην Εμφυτευματική Χειρουργική.

Χβ. Διουρητικά αγκύλης

Αντιθέτως δρουν τα αγκύλης με αρνητική δράση στον οστικό μεταβολισμό, κατά την διαθέσιμη έως σήμερα, βιβλιογραφία, με μείωση της οστικής πυκνότητας και αύξηση του καταγματικού κινδύνου ενώ ασαφής είναι η εικόνα της επίδρασής τους στην Εμφυτευματολογία.

XI. Β-αδρενεργικοί αναστολείς

Η δράση στον οστικό μεταβολισμό των β-αδρενεργικών αναστολέων, με τις πολλές καρδιολογικές ενδείξεις επίσης δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη και τα έως τώρα

αποτελέσματα, αντιφατικά. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ως ρυθμιστής του οστικού μεταβολισμού μέσω των β2-αδρενεργικών υποδοχέων στους οστεοβλάστες και τις οστεοκλάστες, με την αυξημένη δραστηριότητά του ευνοεί την οστική απορρόφηση και την ελάττωση του οστικού σχηματισμού. Η Έρευνα καλλιεργεί πολλές ελπίδες για μελλοντική αξιοποίηση αυτών των φαρμάκων στην ΟΠ (343, 344).

XII. Νιτρώδη

Καρδιολογική στόχευση επίσης έχουν τα Νιτρώδη, με οστικό παράλληλα ενδιαφέρον (οστικός μεταβολισμός και πόρωση καταγμάτων, πέραν της προστασίας του αγγειακού επιθηλίου) καθώς υπάρχουν δεδομένα για θετική τους επίδραση μέσω της εξωγενούς παροχής μονοξειδίου του αζώτου, τα υψηλά επίπεδα του οποίου αναστέλλουν την δράση των οστεοκλαστών, ελαττώνουν την απορρόφηση του οστίτη ιστού και ίσως επίσης συσχετίζονται με την μεταεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (από τις οιστρογονικές επιδράσεις στα οστά) (345).

XIII. Στατίνες

Οι στατίνες (HMG-CoA), θα μπορούσαν να αναφέρονται και στην επόμενη κατηγορία Φ.Α. που στοχεύει στον οστικό μεταβολισμό γιατί πέρα από την γνωστή αντιχοληστερινική τους δράση, η βιβλιογραφία πρόσφατα ανέδειξε ερευνητικά δεδομένα που τις συνδέουν με αναβολική δράση στον οστικό ιστό, με διπλή δράση μείωσης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας και ενεργοποίηση των οστεοβλαστών με τελικά ευεργετικά αποτελέσματα στην οστική πυκνότητα. Δικαιολογημένα λοιπόν έχουν προταθεί ως θεραπευτικοί παράγοντες της Οστεοπόρωσης.

Επιπλέον μελέτες έχουν επίσης αναδείξει την δυνατότητα αύξησης του BIC (Bone Implant Contact) στην περίπτωση εμφυτευμάτων Τιτανίου παράλληλα με την οστική βελτίωση και διερευνούν εάν σε αυτό, παίζει ρόλο η συστηματική ή τοπική χρήση. Οι τρόποι τοπικής χρήσης ποικίλουν με τοπική εφαρμογή διαφόρων τύπων σκευασμάτων στο οστικό φρεάτιο πριν ή μετά την εμφύτευση ή συνδυασμό τους στην επιφάνεια του ίδιου του εμφυτεύματος. Πολλά τα ερωτηματικά και για τον τρόπο, την οδό, την δόση, την χρονική διάρκεια ή τον κύριο στόχο (χοληστερίνη ή οστό) στην συστηματική χορήγηση.

Βέβαια αυτή τους η ευεργετική δράση (346, 347) ίσως περιέχει και κάποια ερωτηματικά στο επίπεδο που η χρήση τους ενέχει κάποιους μικρούς κινδύνους στο επίπεδο του οστεομυϊκού συσχετισμού λόγω μυοπάθειας, χρόνιας κόπωσης και μυϊκών κραμπών μια και η

υψηλή δόση ή η αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγεί σε λιγότερο Ubiquinol CoQ10 στο αίμα, του οποίου και μικρές μειώσεις μπορούν να διαταράξουν την ικανότητα του σώματος να παράγει ενέργεια και έτσι να προκαλούνται τα προαναφερόμενα προβλήματα υγείας. Τέλος, έρευνες του 2016 δείχνουν πως συνδυασμένη χορήγηση Τεριπαρατίδης και Σιμβαστατίνης αυξάνει την σταθεροποίηση των εμφυτευμάτων Τιτανίου με επικάλυψη υδροξυαπατίτη σε οστεοπορωτικά πειραματικά μοντέλα ποντικών (347).

XIV. Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMS)

Οι SERMS όπως και οι στατίνες θα μπορούσαν επίσης να αναφέρονται και στην επόμενη κατηγορία Φ.Α. που στοχεύει κατεξοχήν στον οστικό μεταβολισμό, αλλά είναι ευρύτατη η χρήση τους στην γυναικολογία, την ογκολογία και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Από την πρώτη παρατήρηση της μείωσης της οστικής απώλειας από την ταμοξιφαίνη (χρησιμοποιήθηκε στην θεραπεία του καρκίνου του μαστού) άρχισε και το οστεολογικό ενδιαφέρον. Αποτελούν μη στεροειδείς παράγοντες που συνδέονται με τον υποδοχέα των οιστρογόνων και ανάλογα με τον ιστό-στόχο μπορεί να λειτουργήσουν είτε ανταγωνιστικά είτε ως αγωνιστές. Μελετώνται πέραν της επίδρασής τους στην οστική πυκνότητα (ραλοξιφαίνη, βαζεδοξιφαίνη) και κυρίως η ραλοξιφαίνη, στην βελτίωση της ενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων, με επιπλέον έρευνα να απαιτείται για το αν όντως υπερτερούν έναντι των διφωσφονικών.

5.3.2.2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΠΟΥ ΣΤΟΧΕΥΕΙ ΣΤΟΝ ΟΣΤΙΚΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

Αφού λοιπόν, είδαμε πώς η Φ.Α. με κύριο στόχο άλλα νοσήματα πέραν των οστικών, επηρεάζει τον οστικό μας μεταβολισμό, ας δούμε τις κατηγορίες φαρμακευτικών ουσιών που στοχεύουν κυρίως εκεί.

I. Αναστολείς μετατροπέα αγγειοτενσίνης

Στον καθοριστικό ρόλο των ορμονών και των κυτταροκινών ως ρυθμιστών του οστικού μεταβολισμού, εντάσσεται και η συμβολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης με την αγγειοτενσίνη II να αυξάνει την έκφραση του RANKL στους οστεοβλάστες με επακόλουθο την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Στόχος τους, λοιπόν αποτελεί η αναστολή (μέσω μετατρεπτικού ενζύμου) της μετατροπής της αγγειοτενσίνης I σε II (348).

II. Φ.Α. με οστεο-αναβολικές ιδιότητες

Εδώ συμπεριλαμβάνονται φαρμακολογικοί παράγοντες που αυξάνουν την οστική μάζα μέσω αύξησης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Θα δούμε τηλεγραφικά κάποια στοιχεία γιατί είναι πέραν του σκοπού του παρόντος κειμένου ο αναλυτικός σχολιασμός.

IIα. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D -1,25 (OH)₂D- ή Καλσιτριόλη, με κομβικό ρόλο στην βελτιστοποίηση της καθολικής υγείας ολοκλήρου του οργανισμού αλλά και της ιδιαίτερης περιοχής ενδιαφέροντος (υποστρώματος) θεωρείται κατεξοχήν (υπό διερεύνηση) οστεο-αναβολικός παράγοντας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η (*in vitro*, προς το παρόν) διερεύνηση της συσχέτισής της με την οστεοενσωμάτωση ως προεγχειρητική αγωγή (μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες ουσίες λ.χ. αλεδρονάτη ή θεραπεία υποκατάστασης ινσουλίνης) (349, 350).

IIβ. Ο αγωνιστής του υποδοχέα της Προσταγλανδίνης EP4

Ο αγωνιστής του υποδοχέα της Προσταγλανδίνης EP4 που θεωρείται ο πιο ισχυρός και ειδικός υποδοχέας της PGE₂ και της αναβολικής της δράσης στα οστά, μελετάται σε τραχιά επιφάνεια εμφυτευμάτων, για την αύξηση της πρώιμης σταθεροποίησης αρθροπλαστικής, σε οστεοπορωτικούς ασθενείς (351).

IIγ. DKK1 Αντίσωμα & Αντίσωμα Σκληροστίνης

Το αντίσωμα DKK1 ως μια από τις νεότερες θεραπείες στην οστεοπόρωση, δρα αναστέλλοντας την DKK1 που δρα ανασταλτικά στην οδό σηματοδότησης Wnt/b-catenin η οποία συμβάλει καθοριστικά στον σχηματισμό οστεοβλαστών από τους πρόδρομους οστεοβλάστες. Μελετάται ο ρόλος του στην οστεοενσωμάτωση (352). Παρόμοια με το DKK1 δρα η παραγόμενη στα οστεοκύτταρα, σκληροστίνη κι εδώ ομοίως το αντίσωμά της (Scl-Ab) ή Romosozumab, λειτουργεί αρνητικά στην δράση της σκληροστίνης οπότε ενισχύεται η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών (353).

IIδ. Παραθυρεοειδής ορμόνη/Τεριπαρατίδη/Αμπαλοπαρατίδη

Η ενδογενής παραθυρεοειδική ορμόνη (PTH) ως πρωταρχική ρυθμιστής του ασβεστίου και του φωσφόρου στα οστά και τους νεφρούς, έχει μελετηθεί ευρύτερα όπως και η Τεριπαρατίδη που αποτελεί τμήμα της (καθώς και η νεότερη αμπαλοπαρατίδη) ως προς την δυνατότητα αξιοποίησης τους με αναβολικό τρόπο στην καθοδήγηση του οστικού

μεταβολισμού, τόσο τοπικά όσο και συστηματικά, όπως θα δούμε και στις επόμενες ενότητες της Εμφυτευματολογίας και της Οστικής Αναγέννησης (354-356).

III. Φ.Α. με αντι-οστεολυτικές ιδιότητες

IIIα. Καλσιτονίνη

Συχνά χρησιμοποιούμενη παλαιότερα, επίσης επηρεάζει την οστεοενσωμάτωση με σχεδόν διπλή δράση λειτουργώντας κατασταλτικά της οστεοκλαστικής δραστηριότητας κι ευεργετικά της οστεοβλαστικής (357). Επίσης έχει μελετηθεί ως προς την ευεργετική της δράση μεταγενέστερα της τοποθέτησης του εμφυτεύματος και πολλές ελπίδες καλλιεργούνται ως προς την συμβολή της στην εύρεση νέων αναγεννητικών τεχνικών στη θεραπεία της άσηπτης χαλάρωσης, κύριας αιτίας αποτυχίας στην επανορθωτική χειρουργική. Ως προς την Οδοντιατρική Εμφυτευματολογία, πειραματικά έχει μελετηθεί η επίδραση της ενδομυϊκής χορήγησης στην επούλωση των ιστών, περιεμφυτευματικά.

IIIβ. Διφωσφονικά

Τα Δ.Φ., ευρύτατα χρησιμοποιούμενα για μια πληθώρα νοσημάτων με κοινό γνώρισμα την προβληματική οστική πυκνότητα, παρέχουν από την μια το θετικό αποτέλεσμα της αυξημένης οστικής πυκνότητας, από την άλλη όμως την αμφισήμαντη αναστολή της οστικής απορρόφησης, στάδιο απαραίτητο για την πόρωση των καταγμάτων και την οστεοενσωμάτωση. Στην οδοντοστοματολογική εμφυτευματολογία σχετίζονται με την πρώιμη σταθερότητα σε ασθενείς με πτωχή οστική μάζα και πλήθος άλλων επιμέρους πτυχών που περιλαμβάνουν την διασύνδεση Δ.Φ. και Οστεονέκρωσης Γνάθων, όπως ήδη την αναφέραμε προηγουμένως ανάλογα και με τον τρόπο χορήγησης τους, την δόση, την χρονική στιγμή σε σχέση με τις διαφορετικών τύπων επεμβάσεις και πολλές άλλες παραμέτρους(358-360).

IIIγ. Το σύστημα RANKL/RANK/OPG

Η οστεοπροτεγερίνη (OPG) ως τρίτος παράγων στην σχέση RANKL/RANK των οποίων η μεταξύ τους δέσμευση οδηγεί σε ωρίμανση των οστεοκλαστών από τα πρόδρομα κύτταρά τους, δρα τελικά θετικά μια και επεμβαίνοντας στην σύνδεσή τους, καταστέλλει το οστεολυτικό τους αποτέλεσμα. Φαίνεται πως επίσης θετικά λειτουργεί στην οστεόλυση από προϊόντα φθοράς καθώς και την τοπική μείωση κολλαγόνου, επανακτώντας την σταθερότητα του εμφυτεύματος, σε πειραματικά μοντέλα (361, 362). Αντί-RANKL επίσης ιδιότητες διαθέτει η Denosumab (πλήρως ανθρώπινο κλωνοποιημένο αντίσωμα IgG2 έναντι του RANK) αλλά καθοδικά ως προς τον RANK (καθώς και τις οδούς TRAP, CPK) δρα και

η ναριγκίνη, ένα φλαβονοειδές των εσπεριδοειδών και κυρίως του Γκρέιπφρουτ (363). Το ενδοφλέβιο astragaloside IV (φυτικό φυτικό εκχύλισμα), επίσης αναστολέας του RANK, μπορεί να εξασθενήσει την οφειλόμενη σε σωματίδια, οστεόλυση (364).

IV. Φ.Α. με διπλή δράση

IVα. Ρανελικό Στρόντιο

Πέραν των στατινών που αναλύσαμε, το ρανελικό στρόντιο επίσης διαθέτει αντιαπορροφητική και οστεοπαραγωγική δράση και επίσης έχει μελετηθεί ευρύτατα ως προς την δυνατότητα συμβολής του στην Οστεοενσωμάτωση είτε συστηματικά είτε τοπικά σε σύνδεση με το εμφύτευμα (365, 366). Εντούτοις τα οποιαδήποτε, *in vivo* σε ζώα εργαστηρίου, αποτελέσματα απαιτούν επιβεβαίωση με κλινικές μελέτες στον άνθρωπο είτε για την συστηματική χορήγησή του είτε για την τοπική εφαρμογή.

5.3.3. ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ

Έχουμε ήδη διερευνήσει πολλές όψεις του ζητήματος των ΒΔΟΜ (Βιολογικών Δεικτών Οστικού Μεταβολισμού). Γενικά οι Δείκτες οστικού σχηματισμού και οστικής απορρόφησης (ένζυμα και πρωτεΐνες που εκκρίνονται κατά τον οστικό μεταβολισμό ή ουσίες που παράγονται από τον σχηματισμό ή την διάσπαση του κολλαγόνου) μας δίνουν πολύτιμες πληροφορίες και ας πάμε να κωδικοποιήσουμε κάποια βασικά θέματα:

Οι ΒΔΟΜ, γενικά αποτελούν μια πολύ ενδιαφέρουσα εναλλακτική πρόταση των επεμβατικών (βιοψία) τεχνικών εκτίμησης της οστικής ανακατασκευής και μπορεί να αντικατοπτρίζουν την συνολική οστική ανακατασκευή ολόκληρου του σκελετού με το πλεονέκτημα της ελάχιστης εξάρτησης από τον επεμβαίνοντα αλλά και το μειονέκτημα της μη ειδικής ιστικής εκτίμησης ανά τμήμα (σπογγώδες, φλοιώδες), θέση (ισχίο, Σ.Σ., γνάθο κ.α.), μέγεθος του σκελετού και πολλών άλλων στοιχείων. Ενώ αρκετοί βιοχημικοί δείκτες έχουν μελετηθεί για την χρησιμότητά τους στην διερεύνηση και στη διαχείριση των μεταβολικών παθήσεων των οστών, στο παρελθόν, σήμερα χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη για μεν την εκτίμηση της οστικής παραγωγής οι s-PINP, s-BALP και η οστεοκαλσίνη ενώ για την εκτίμηση της οστικής απορρόφησης οι s-βCTX και u-NTX23.

Ο CTX ως προς την κρανιοπροσωπική περιοχή, προσέλκυσε πολύ στο παρελθόν το ενδιαφέρον ως προς την δυνατότητά του να δίνει κάποιες ενδείξεις για την πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης MRONJ στην στοματογναθική περιοχή αλλά έχει πια παροπλιστεί ως προς αυτήν του την ιδιότητα, παρόλο που παραμένει εξαιρετικά εύστοχος

σε άλλες ενδείξεις (π.χ. μαζί με τον PINP σε διαγνωσμένη ΟΠ βοηθά στην παρακολούθηση της θεραπείας) (251).

Διάφορα microRNAs της κυκλοφορίας, πολύ πρόσφατα και άλλοι νέοι Βιοδείκτες προσελκύουν το ερευνητικό ενδιαφέρον τόσο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης όσο και για την πρόγνωση της πιθανότητας οστεονέκρωσης των γνάθων ή σχετικά με την Περιεμφυτευματίτιδα. (132, 252-254, 303). Επίσης, εκτενώς διερευνώνται η Ιντερλευκίνη, ο RANK, ο s RANK, η OPG, η σκληροστίνη (διαπιστώθηκε πως αυξάνονταν σημαντικά στην παρουσία περιεμφυτευματίτιδας) ενώ γίνεται παράλληλα, προσπάθεια να τεθεί διάγνωση και να τεκμηριωθεί πρόγνωση για αυτήν διά των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών IL-1b, TNFa, MMP-8 (240).

Βιοδείκτες Επούλωσης (would healing biomarkers) κατά την διάρκεια της οστεοενσωμάτωσης, μελετώνται επίσης (367) με την πλέον πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση του 2018, να καταλήγει πως ακόμη δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα αποτελέσματα παρόλο που 52 (!) Βιοδείκτες περιλαμβάνονταν σε ένα σύνολο αρχικής βιβλιογραφικής συλλογής 1698 δημοσιεύσεων.

5.4. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΖΗΤΗΜΑΤΑ ΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Η πολύπλευρη προσέγγιση σύνθετων ζητημάτων οφείλει να χρησιμοποιεί μια χρυσή τομή ανάμεσα στην Αναλυτική και την Συνθετική μέθοδο όπως ο Αριστοτέλης περιγράφει στο Α΄ Βιβλίο των Πολιτικών του. Υπό αυτό το σκεπτικό, ενώ όλα τα ζητήματα στα οποία θα αναφερθούμε σε αυτήν την ευρύτατη ενότητα, αλληλοεξαρτώνται όπως είναι ευνόητο, θα γίνει ένας επιμερισμός της ανάλυσης για να έχουμε μια πιο καθαρή εικόνα κάθε επιμέρους στοιχείου της γενικής άποψης.

Καταρχήν χρησιμοποιείται ο όρος Εμφυτευματολογία με αναφορά και στην Ορθοπαιδική ειδικότητα αλλά και στην κρανιοπροσωπική περιοχή. Ως έννοια περιλαμβάνει τόσο την Οστεοενσωμάτωση όσο και μια πληθώρα άλλων παραμέτρων όπως η λειτουργική φόρτιση, ο τύπος και η βιολογικού συμπεριφορά των ίδιων των εμφυτευμάτων και των διαφόρων Βιοϋλικών αλλά και τα συμβάματα στην πορεία του χρόνου και την αντιμετώπισή τους.

Ο όρος Ιστική Αναγέννηση χρησιμοποιείται γιατί περιλαμβάνει αφενός μεν τον όρο Οστική Αναγέννηση αφετέρου δε, την αναγέννηση του σύνολο των περί του οστού, ιστών (αγγείων,

νεύρων, επιθηλίου, μυών, κ.α.), η συμβολή και συνεργασία των οποίων είναι καθοριστική για την ομαλή πορεία της οποιασδήποτε εξέλιξης.

5.4.1. ΚΟΙΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

5.4.1.1. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΟΣΤΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Έχουμε ήδη αναφερθεί στον ρόλο του Γενικού Πλαισίου Υγείας και της Ατομικής Ευπάθειας, στον καθορισμό τόσο της Προληπτικής όσο και της Θεραπευτικής προσέγγισης του κάθε ατόμου αλλά και ευρύτερων συνόλων γενικότερα. Όλα αυτά καθώς και η Φαρμακευτική Αγωγή για οστικά και για άλλα νοσήματα παίζουν καθοριστικό ρόλο όπως αναλύθηκε στην προηγούμενη ενότητα (368) στην οστική ποιότητα αλλά και στην οστική ποσότητα που επηρεάζεται από πάρα πολλές παραμέτρους.

Όσο καθοριστική είναι η κυτταροβρίθεια και η αγγειοβρίθεια της θέσης εμφύτευσης τόσο επίσης σημαντική είναι και η ανατομική αρχιτεκτονική της περιοχής όπου το αίτιο απώλειας των αρχικών (ιδανικών, θεωρητικά) διαστάσεων, το χρονικό διάστημα που έχει μεσολαβήσει, το γενικό πλαίσιο υγείας, η επιθυμητή κατά το δυνατόν αποκατάσταση συμβάλλουν όλα μαζί στην χάραξη της αποκαταστατικής στρατηγικής. Στην επιλεγόμενη στρατηγική επίσης συμβάλλει η χειρουργική μέθοδος που θα επιλεγεί και ήδη αναφέραμε με ποιους τρόπους και μεθόδους μπορούμε να βελτιστοποιήσουμε το αποτέλεσμα μας και την πρόγνυσή του στο ορατό βάθος του χρόνου (ρομποτική, μικροχειρουργική, ατραυματική τοποθέτηση χωρίς κρημνούς, διάνοιξη με συμπύκνωση- osseodencification - ή με πιεζοηλεκτρική μέθοδο, καθοδηγούμενη ανατολή, διατατική οστεογένεση και πολλές άλλες). Πάντα το ελάχιστο χειρουργικό τραύμα είναι το ζητούμενο μια και συμβάλει σε μέγιστο βαθμό στην ομαλή εξέλιξη της κάθε περίπτωσης καθώς εξασφαλίζει στο μέγιστο δυνατόν κύτταρα και τοπικούς ρυθμιστικούς παράγοντες, θρεπτικά στοιχεία κι ένα αγγειακό δίκτυο καθοριστικών για την επούλωση.

Ρόλο βέβαια παίζει και η αρχική μηχανική σταθερότητα η οποία εξαρτάται από τον συνδυασμό υποστρώματος κι εμφυτευμάτων ή πρόθεσης γενικότερα. Αποδεκτό όριο μικροκινήσεων των εμφυτευμάτων θεωρούνται τα 150μm για την επίτευξη οστεοενσωμάτωσης μια και σε υπέρβαση του ορίου αυτού πυροδοτείται ο σχηματισμός ινώδους μεμβράνης γύρω από το εμφύτευμα με αποτέλεσμα την αστάθεια και την άσηπτη χαλάρωση.

Φυσικά εδώ θέση έχει και η αναφορά της αντιβιοτικής κάλυψης και η ενίσχυση του υποστρώματος με φαρμακευτική αγωγή αλλά και νέες μεθόδους που μελετώνται (φωτοδυναμική θεραπεία, οζονοθεραπεία, θεραπεία με Laser, κ.α.).

5.4.1.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΥ ΤΗΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΠΩΡΩΣΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ

A. Αρνητικοί παράγοντες

Αναφέραμε ήδη τους φαρμακευτικούς και άλλους παράγοντες, με την θετική ή αρνητική συμβολή της χρήσης τους τόσο τοπικά όσο και συστηματικά. Επιπροσθέτως των παραγόντων του πλαισίου της γενικής υγείας με αρνητική δράση, όπως είδαμε, θεωρούνται οι:

- *Ακτινοβολία/Ακτινοθεραπεία*
- *Διουρητικά Αγκύλης*
- *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη*
- *Κορτικοστεροειδή*
- *Κυκλοσπορίνη Α-Σισπλατίνη-Μεθοτρεξάτη*
- *Αντιβιοτικά (υπό συζήτηση)*
- *Αναστολείς αντλίας πρωτονίων*
- *Αντιεπιληπτικά & εκλεκτικοί αναστολείς σεροτονίνης*
- *Αντιπηκτικά με πιθανή εξαίρεση το Fondaparinux*
- *Η βιταμίνη D διερευνάται και απαιτεί περαιτέρω τεκμηρίωση*

B. Θετικοί παράγοντες

Σε αντίθεση τώρα με αυτούς τους αρνητικούς παράγοντες, στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος, βρίσκεται μια πληθώρα ήδη διαθέσιμων παραγόντων αλλά και νέων που θα προκύπτουν από την γονιδιακή και μοριακή έρευνα.

Έτσι θετικά, είδαμε πως επενεργούν τα εξής:

- *Διουρητικά (θειαζίδες)*
- *Νιτρώδη*
- *B-Αδρενεργικοί αναστολείς*
- *Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης*
- *Στατίνες*
- *Διφωσφονικά*

Έχοντας εξετάσει έως τώρα τον ρόλο των Δ.Φ., στο πλαίσιο της Γενικής Υγείας και την συσχέτισή τους με την Οστεονέκρωση Γνάθων, ας δούμε πώς αυτά δρουν στην Εμφυτευματολογία και την Ιστική Αναγέννηση.

Καταρχήν αυτό που παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι εάν επηρεάζεται η πορεία ήδη ενσωματωμένων εμφυτευμάτων όταν ο ασθενής χρειαστεί στην πορεία οστεομεταβολική φαρμακευτική αγωγή. Πιο πρόσφατη δημοσίευση αποτελεί εκείνη του 2018 με 11 περιστατικά (369). Αξιο διερεύνησης είναι πως ενώ στην συγκεκριμένη δημοσίευση φαίνεται να επηρεάζονται τα εμφυτεύματα, δεν φαίνεται να επηρεάζονται τα εναπομείναντα δόντια στον φραγμό. Είναι ένα θέμα γενικά που δεν έχει πολυδιερευνηθεί καθώς η μόνη παλαιότερη σχετική αναφορά ήταν μια case report του 1995 (370). Καθώς έχει εξετασθεί ήδη στην οδοντοστοματολογική και ορθοπαιδική εμφυτευματολογία η συσχέτισή τους με την πρώιμη σταθερότητα σε ασθενείς με πτωχή οστική μάζα, τα αποτελέσματα είναι πολύ υποσχόμενα αλλά το τοπίο είναι ακόμη πολύ ομιχλώδες (371-374).

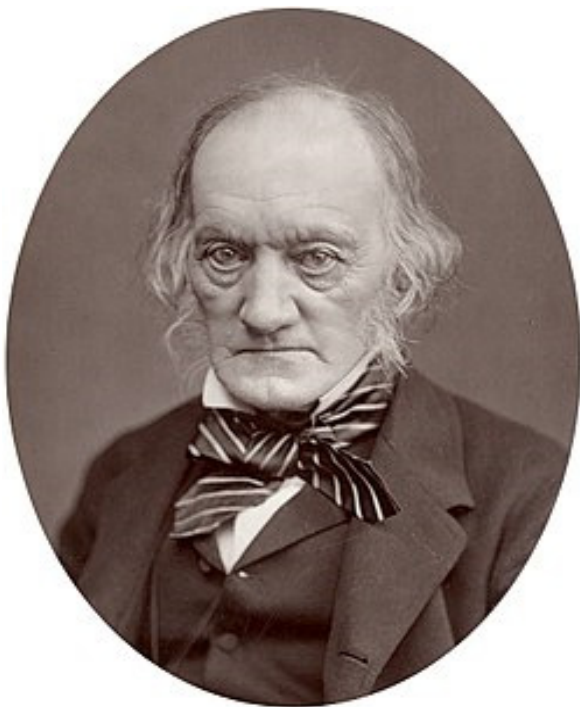
Τα πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα δίνει η τρίτης γενιάς (G3) Ζολενδρονάτη (α-Διφωσφονικό) η οποία έχει μελετηθεί ευρύτατα και ως προς την μορφή και τον τρόπο δράσης της συστηματικά (δια της στοματικής ή παρεντερικής οδού) ή τοπικά (σε συνδυασμούς στην επιφάνεια εμφυτευμάτων) ή αναμιγνύοντας την σε κεραμικούς μεταφορείς (οστικό τσιμέντο ή γέλες ή εμβάπτιση οστικών μοσχευμάτων) (375).

Βέβαια ερωτηματικά όπως ο ρόλος τους στην πρόωση καταγμάτων είναι κομβικής σημασίας και είναι αυταπόδεικτο πως αποτελεί η χρήση τους ένα πεδίο που απαιτεί ιδιαίτερη διερεύνηση καθώς πολλά ζητήματά του είναι κρίσιμα καθώς πληθαίνει ο αριθμός των ασθενών μας που χρειάζονται τα Διφωσφονικά αλλά παράλληλα προκύπτει και η ανάγκη διαφόρων χειρουργικών επεμβάσεων στην πορεία της ζωής τους.

Γ. Παραθυρεοειδής ορμόνη-Τεριπαρατίδη- Αμπαλοπαρατίδη

Επίκεντρο της αναζήτησης οστεοαναβολικών κυρίως, παραγόντων σε πολλούς τομείς της Ιατρικής, αποτελεί η Παραθυρεοειδής Ορμόνη (PTH), η εκλυόμενη από τους παραθυρεοειδείς αδένες (που ανακαλύφθηκαν το 1849 και περιγράφηκαν το 1852, από τον Richard Owen στον ινδικό ρινόκερο και το 1880 από τον Σουηδό Ivar Viktor Sandström, στον άνθρωπο) (Εικόνα 34) (376, 377).

Στον αιώνα που προηγήθηκε διερευνήθηκε εκτενώς η συσχέτιση της ενδογενούς PTH με την ομοιόσταση του Ασβεστίου και του Φωσφόρου στον ανθρώπινο οργανισμό ενώ τα τελευταία χρόνια αποσαφηνίστηκε ο ρόλος και η δράση της στην ανάπτυξη της οστικής μάζας αλλά και στα φυσικά και μηχανικά της χαρακτηριστικά. Παράλληλα διαπιστώθηκε πως ενώ η συνεχής δράση της αυξάνει το Ασβέστιο του ορού (με αύξηση της ρύθμισης του RANKL και αναστολή της Οστεοπροτεγερίνης, δρώντας μάλλον οστεοκαταλυτικά, αντιθέτως η διακεκομμένη έκθεση σε χαμηλές δόσεις PTH ενεργοποιεί περισσότερο τους οστεοβλάστες παρά τις οστεοκλάστες μέσω μείωσης της έκφρασης της Σκληροστίνης σε οστεοκύτταρα, ευνοώντας έτσι τις οστεοαναβολικές οδούς σηματοδότησης.



Εικόνα 34. Sir R. Owen (1804-1892) (αριστερά), Ivar Viktor Sandstrom (1852-1889) (δεξιά).

Οι ιδιότητες αυτές αξιοποιήθηκαν στην Τεριπαρατίδη που αποτελεί ένα τμήμα της ανθρώπινης παραθυρεοειδικής ορμόνης με την αλληλουχία 1-34 του πλήρους μορίου της (που περιέχει 84 αμινοξέα) και πιο πρόσφατα στην Αμπαλοπαρατίδη (ανάλογη του PTHr_p και ουσίας, υποψήφιας εναλλακτικής της Τεριπαρατίδης) (378-380). Ισχυρές ενδείξεις υπάρχουνε για τις θετικές αυτές επιδράσεις σχηματισμού νέου οστού (και άρα αυξημένης οστικής πυκνότητας) σε περιπτώσεις (πέραν της οστεοπόρωσης) όπως (απολύτως ενδεικτικά) είναι οι εξής:

- Μείωση του χρόνου σχηματισμού πόρου και ανακατασκευής, στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά από οστεοσύνθεση και αρθροπλαστική και παράλληλα μείωση του κινδύνου άσηπτης χαλάρωσης.
- Ψευδαρθρώσεις, κατάγματα διαβητικών, ανοιχτά κατάγματα, κατάγματα κόπωσης
- Πειραματικά, αύξηση της αντοχής του σπονδυλικού σώματος.
- Πιθανώς σε ατελή οστεογένεση και οστεοαρθρίτιδα.
- Θετικές επιδράσεις σε σπογγώδη οστεοενσωμάτωση εμφυτευμάτων που εισήχθησαν με συμπίεση, επίσης πειραματικά.
- Επίδραση στον όγκο των οστών όπως λ.χ. θόλος κρανίου αρουραίων που μελετήθηκαν πειραματικά.
- Επιπλέον έχει ανευρεθεί η δυνατότητα αγγειογένεσης από την Τεριπαρατίδη in vitro, ιδιότητα εξαιρετικά σημαντική, δυνητικά για ταχεία αγγειοποιημένη (ή ενάγγεια) οστική αναγέννηση οστού και οστεοενσωμάτωσης.

Αλήθεια είναι πως είναι αμφιλεγόμενα τα αποτελέσματα και βέβαια φαίνεται να παίζουν και άλλοι παράγοντες ρόλο στην συνάρτηση όπως η ηλικία , η διατροφή (λ.χ. πρόσληψη χαμηλής πρωτεΐνης) και πλήθος άλλων που οφείλεται να συνεκτιμώνται για να μην είναι πλασματικά τα αποτελέσματα και ώστε να διαμορφωθούν αξιόπιστα πρωτόκολλα για κλινική χρήση της PTH στην χειρουργική προσέγγιση των ασθενών μας. Βεβαίως έχουν μελετηθεί και διάφοροι συνδυασμοί όπως λ.χ. ο συνδυασμός Τεριπαρατίδης και Ζολεδρονικού οξέος ή η έγχυση ενέσιμης γέλης με Αμπαλοπαρατίδη ή ακόμη ο συνδυασμός Τεριπαρατίδης κι εμφύτευσης (381-383). Στην κρανιοπροσωπική περιοχή, εκτενέστερα εναποτίθενται μεγάλες ελπίδες σε περιπτώσεις όπως:

- -Οστεονέκρωση Γνάθων, όπως ήδη είδαμε.
- -Περιοδοντική Αναγέννηση (384)
- -Βελτιστοποίηση οστικού υποστρώματος.
- -Θετική επίδραση στην επούλωση καταγμάτων και αναγεννητική δυνατότητα περιοχής.
- -Γενετικά νοσήματα περιοχής (λ.χ. Blomstrand Chondrodysplasia).
- -Εμφυτευματολογία .
- -Ενδοκρινολογία.

Η απλή αναφορά των περισσότερων από τα ανωτέρω χωρίς την συνοδή βιβλιογραφία κρίνεται σκόπιμη μια και ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης έχει μια πληθώρα επιλογών και συνδυασμούς τους, η σταχυολόγηση των οποίων εδώ θα ήταν σε κάθε περίπτωση ελλιπής και θα αποπροσανατόλιζε από τον σκοπό της «χαρτογράφησης των πιθανών σχέσεων προς

διερεύνηση» πνεύμα που ακολουθείται σε όλη την παρούσα μελέτη. Καταληκτικά, είναι σημαντικό έως ότου πληρέστερες και πιο τεκμηριωμένες μελέτες λάβουν χώρα και οριστικοποιήσουν τα αποτελέσματά τους, να γνωρίζουμε πάντα, με τον όρο (προς το παρόν) της δυνατότητας μικρής διάρκειας χρήσης της Τεριπαρατίδης (λόγω του φόβου οστεοσαρκώματος) να κάνουμε μια σαφή διάκριση των «off-label» ενδείξεών της και να το καθιστούμε σαφές και στον ασθενή.

Συνεχίζοντας στην αναφορά των υπολοίπων θετικών παραγόντων επηρεασμού της οστικής ανταπόκρισης στην οστεοενσωμάτωση & πόρωση των καταγμάτων, που ήδη αναφέραμε, βλέπουμε τους:

- Ρανελικό Στρόντιο
- RANKL/RANK/OPG
- Καλσιτονίνη
- Αγωνιστή του υποδοχέα της Προσταγλανδίνης EP4
- DKK1 Αντίσωμα & Αντίσωμα Σκληροστίνης

Διευρύνοντας την αναζήτηση των στοιχείων που εμπλέκονται στις σχετικές διαδικασίες επούλωσης και αναγέννησης συμπεριλαμβανομένων των βιοϊατρικών (biomedical) εμφυτευμάτων (ορθοπαιδικών και οδοντιατρικών με τον μηχανικό κυρίως ρόλο τους) και σε συνέχεια των όσων ήδη αναφέραμε στην ενότητα 2.2 του 2^{ου} κεφαλαίου, κατευθυνόμαστε στα τρία πεδία των: I. Ικριωμάτων (scaffolds), II. Κυττάρων και III. Σηματοδοτικών οδών και αυξητικών παραγόντων. Στην μελέτη των τελευταίων αναφέρονται όροι και έννοιες με μεγάλη εγγύτητα αλλά και διαφορές καθώς κάποια από αυτά είναι Βιολογικοί Παράγοντες (Biologics) και άλλα Βιο-ομοειδή (Biosimilars). Στην ευρύτερη εικόνα, ο ρόλος όλων εντάσσεται στην Βιομίμηση (Biomimicry) όπου προσπαθούμε να διδαχθούμε, να ακολουθήσουμε και σε κάποιες περιπτώσεις να εξελίξουμε (ίσως και ανατρέποντας) τους φυσικούς και βιολογικούς νόμους και κανόνες.

Η Έρευνα σε αυτούς τους τομείς αναζητά επίσης εναλλακτικές οδούς της πρώτης χειρουργικής επιλογής μοσχεύματος (Gold Standard) που αποτελεί ιδανικά το αυτόλογο μόσχευμα σπογγώδους οστού και μυελού που όμως επιβάλλει έτσι, μια δεύτερη χειρουργική θέση. Ιδανικά θεωρούνται μια και διαθέτουν όλο το φάσμα της οστεογενετικής δυναμικής που θα επιθυμούσαμε από τα μοσχευμάτα μας αλλά και όλο το φάσμα των Βιοϋλικών μας, σε τέτοιες περιπτώσεις. Είναι δηλαδή, ικανά για:

- *Οστεοκαθοδήγηση (osteochondduction)*, λειτουργώντας ως αδρανή ικρίσματα όπου με την διείσδυση νεόπλαστων αγγείων μεταφέρονται πρόδρομες μορφές οστεοκυττάρων του δέκτη, τα οποία με την διαφοροποίηση και ωρίμανσή τους παράγουν νέο οστό. Σε περιπτώσεις μεγάλων ελλειμμάτων (λόγω τραυμάτων ή χειρουργικού καθαρισμού) αυτά καλούνται ως «φέρουσες βάρους γομώσεις όγκου».
- *Οστεοεπαγωγή (osteoinduction)*, όπου μεταφερόμενα κύτταρα και παράγοντες (κυρίως μορφογενετικές πρωτεΐνες) ενεργοποιούν πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα του ξενιστή προς διαφοροποίηση σε χονδροβλάστες και οστεοβλάστες.
- *Οστεογένεση (osteogenesis)* δηλαδή σύνθεση νέου οστού από επιβιώσαντες προοστεοβλάστες και οστεοβλάστες του μοσχεύματος (αποκλειστική ιδιότητα των αυτόλογων και του μυελού) αλλά και από τους οστεοβλάστες της δέκτης περιοχής. Ευνόητα σε οστεογένεση καταλήγουν και η οστεοεπαγωγή και η οστεοκαθοδήγησή καθοριστικός δε, παράγοντας είναι η αιμάτωσή του από το υπόστρωμα του ξενιστή, η υγεία του οποίου είναι εύλογα καθοριστική.

Ας δούμε περιγραμματικά κάποια επιπλέον στοιχεία: Κατηγοριοποιώντας τα μοσχεύματα (πέραν των μεταμοσχευμένων οργάνων ή ιστών όπως λ.χ. τμήματα αγγείων) ως προς την προέλευσή τους και ταυτόχρονα την ιστολογική τους σύνθεση και την «αρχιτεκτονική» τους δομή, έχουμε τα:

I. Αυτομοσχεύματα (Gold Standard) από άλλες θέσεις του ίδιου του οργανισμού

- Μυελός των οστών
- Σπογγώδες οστό
- Φλοιώδες οστό - Μη αγγειούμενο
-Αγγειούμενο
- Μοσχεύματα συνδετικού ιστού
- Δερματικά μοσχεύματα

Αν και τα πλεονεκτήματα είναι συχνά μοναδικά, σε βιολογικό επίπεδο όπως και σε επίπεδο αντιγονικότητας ή διασποράς νοσημάτων (που δεν μπορούν στην δεδομένη στιγμή να ελεγχθούν), σημαντικότερο μειονέκτημα αποτελεί η δεύτερη χειρουργική (της δότριας) θέση. Στα μειονεκτήματα επίσης περιλαμβάνονται η περιορισμένη διαθεσιμότητα, η νοσηρότητα γενικά 8-10% με προεξάρχοντα τον πόνο, προβλήματα αίσθησης, παρατεταμένη αναισθησία, λοιμώξεις, αυξημένη διεγχειρητική απώλεια αίματος.

Εδώ επίσης θα μπορούσαμε συμπεριλαμβάνονται με ιδιαίτερη συχνότητα στην Στοματογναθική περιοχή, τα μοσχεύματα συνδετικού ιστού (υποεπιθηλιακά ή και με το επιθήλιό τους) που χρησιμοποιούνται ευρύτατα στην Εμφυτευματολογία της περιοχής με έμμισχη ή ελεύθερη τεχνική όπως και τα δερματικά μοσχεύματα της Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής.

Αναφέρονται επίσης εδώ οι προσπάθειες χρήσης βιολογικών ιστών όπως λ.χ. η χρήση εξαχθέντων δοντιών ή η χρήση οστικών ξεσμάτων από τρυπανισμούς για εμφύτευση ή από υπάρχουσες εξοστώσεις από την επιθυμία να αξιοποιηθεί στο έπακρο η κάθε δυνατότητα διατήρησης και αύξησης των γεωμετρικών διαστάσεων κάθε περιοχής μαλακού ή σκληρού ιστού στην οποία επεμβαίνουμε (384-386).

II. Αλλομοσχεύματα, από άλλον οργανισμό του ίδιου είδους, σε τμήματα, θραύσματα ή κονιοποιημένα, «φρέσκα» ή κατεψυγμένα

- Σπογγώδη
- Φλοιώδη
- Αρθρικού χόνδρου
- Συνδεσμικά και τενόντια, μηνίσκων
- Οστεοχόνδρινα
- Αλλογενής απομεταλλωμένη θεμέλια οστική ουσία (Demineralized Bone Matrix- DBM)
- Συνδυασμένα αλλομοσχεύματα
- Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες , αναλύονται ανεξάρτητα, λίγο πιο κάτω.
- Αγγειούμενα αλλομοσχεύματα.

Τα ζητήματα και ειδικά θέματα, κι εδώ πολλά, εκτεινόμενα από την επεξεργασία, την συντήρηση, την αποστείρωση έως τον κίνδυνο μετάδοσης ασθενειών (HIV, Ηπατίτιδα Β, Ηπατίτιδα C, σύφιλη κ.α.) και την αντιγονικότητα. Ανάλογα ισχύουν και για τα ξενομοσχεύματα για τα οποία ακολουθεί αναφορά. Χαρακτηριστική είναι η διαρκής αγωνία για την πιθανή μετάδοση ασθενειών με μεγάλο χρόνο επώασης (όπως 1-50 έτη για την εμφάνιση σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας) (387) που αναζωπυρώνεται και με τις πρόσφατες συγκλονιστικές εξελίξεις της Covid-19 για τις οποίες επίσης, είχε υπάρξει ενημέρωση και προσπάθεια αφύπνισης και κινητοποίησης της διεθνούς κοινότητας ήδη από το 2007 (388).

III. Ξενομοσχεύματα (προέλευση από ζώα), των οποίων (παρ' όλες τις επιφυλάξεις) είναι πολύ διαδεδομένη η χρήση τους, σε διάφορες μορφές.

IV. Αλλομοσχεύματα/Συνθετικά Μοσχεύματα, συνήθως είναι κεραμικά υλικά που αποτελούνται από:

- Υδροξυαπατίτη
- Φωσφορικό Τριασβέστιο
- Συνδυασμός των διαφόρων υλικών

Εδώ ίσως θα μπορούσαν επίσης να ενταχθούν κι εκείνα από:

- Θεικό Ασβέστιο
- Κοραλλιοειδή Υδροξυαπατίτη
- Κολλαγόνο τύπου I, κυρίως σε συνδυασμό με μορφογενετικές πρωτεΐνες ή υδροξυαπατίτη, πρόδρομες μορφές οστεοκυττάρων, αυξητικούς παράγοντες (θα αναφερθούν ακολούθως) ή βιοτεχνολογικά προϊόντα προγονικών κυττάρων. Αξιοποιούνται οι οστεοκαθοδηγητικές του ιδιότητες ενώ συχνά στις ιδιότητές τους αναφέρονται και οι όροι «osteostimulative» ή «bioactive», χωρίς υποχρεωτικά την αντικειμενική ανάγκη δημιουργίας νέας ορολογίας και τεκμηρίωσης διαφορετικών βιολογικών διεργασιών που προάγουν (389, 390).

Επίσης, ίσως θα μπορούσαμε μελλοντικά, σε μια ξεχωριστή κατηγορία, να εντάξουμε και υλικά που προέρχονται από:

V. 3,4,5-D Printing (πολυδιάστατες εκτυπώσεις) σε μια προσπάθεια παροχής εξατομικευμένων μοσχευμάτων, υψηλών βιολογικών προδιαγραφών. Οι συνδυασμοί είναι πολλοί όπως περιγράφονται τόσο στις ιατρικές όσο και στις δημοσιογραφικές εκδόσεις (394) και είναι σίγουρο πως οι τελευταίες εξελίξεις της Covid-19 που απαιτούν τρισδιάστατη εκτύπωση Ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού και σε επίπεδο αναλωσίμων μέτρων προστασίας, πιθανότατα θα προάγει τις εξελίξεις ευρύτερα σε αυτόν τον κλάδο. Υπό μια πολύ ευρεία έννοια ως ξεχωριστή κατηγορία επίσης, θα μπορούσαμε να έχουμε την:

VI. Γονιδιακή θεραπεία (Gene therapy), όπου δια-γονίδια (transgenes) μεταφέρουν επιθυμητές πρωτεΐνες σε κύτταρα-στόχους (target-cells) μέσω εκδόχων (vectors) και την βοήθεια ιών (transduction) ή άλλων μέσων (naked DNA ή gene gun). Η διαδικασία μεταφοράς γονιδίου μπορεί να γίνει είτε τοπικά είτε συστηματικά και απαιτείται και ο κατάλληλος προαγωγέας που θα ενεργοποιήσει το γονίδιο για να παράγει την επιθυμητή πρωτεΐνη. Αποτελεί ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον, πολλά υποσχόμενο νέο κεφάλαιο στην Ορθοπαιδική.

Ανάλογες των μοσχευμάτων, ιδιότητες συνδυάζουν διάφορα Βιοϋλικά λ.χ. καρφίδες, μεμβράνες που τόσο μεγάλο ρόλο παίζουν στις χειρουργικές τεχνικές της Κατευθυνόμενης

Οστικής και Ιστικής Αναγέννησης και για τα οποία συχνά προκύπτει το δίλημμα αν δρουν ως «ξένο σώμα» ή «ενορχηστρωτής» του ανοσοποιητικού συστήματος (391). Με τα Βιοϋλικά αυτά όπως και με τα Εμφυτεύματα μπορούν να συνδυαστούν και οι κάτωθι παράγοντες:

- Αυξητικοί Παράγοντες/Growth Factors

Οι αυξητικοί παράγοντες ως φυσικές ουσίες (συνηθέστερα πρωτεΐνες ή στεροειδείς ορμόνες) που καθορίζουν τις επουλωτικές διαδικασίες επηρεάζοντας την πρόσληψη, την επικάλυψη, την ενεργοποίηση και την διαφοροποίηση μιας σειράς κυτταρικών διεργασιών έχουν εμπνεύσει την χρήση τους ως επικουρικών θεραπειών σε χειρουργικές επεμβάσεις.

Η χρήση πλάσματος πλούσιου σε αιμοπετάλια (Platelet Rich Plasma-PRP) έχει μελετηθεί ιδιαίτερα και αποτελεί ένα πεδίο με ραγδαία εξελισσόμενη την προσέλκυση του ενδιαφέροντος τόσο στην Ορθοπαιδική όσο και στην Κρανιοπροσωπική χειρουργική όπου η εξέλιξη του απαιτούμενου εξοπλισμού (καθώς και η οικονομική αλλά και εργονομική προσβασιμότητά του), τον έχουν καθιερώσει ως εφαρμογή στην καθημερινή πράξη πολλών ιδιωτικών ιατρείων.

Η πρόσδεση των κυτοκινών και των ορμονών σε ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων στόχων επάγει την κυτταρική διαφοροποίηση και ωρίμανση με τρόπο ανάλογο του είδους των κυττάρων αυτών και ως τελικό αποτέλεσμα λ.χ. την οστεογένεση από μορφογενετικές πρωτεΐνες του οστού ή την αγγειογένεση από αυξητικούς παράγοντες ανάπτυξης αγγειακών και ενδοθηλιακών στοιχείων. Εξάλλου η αυξητική ορμόνη έχει μελετηθεί (πάντα σε προκλινικές μελέτες με ζώα εργαστηρίου) ως προς την προαγωγή της οστεοενσωμάτωσης.

- Οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες

Ομάδα των αυξητικών παραγόντων αποτελούν οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs), γνωστών ως κυτοκινών με ρόλο στην σηματοδότηση πληθώρας βιολογικών διεργασιών πολλών ιστών ολοκλήρου του σώματος σε υγεία και πολλές νόσους ενώ αρχικά πιστευόταν πως αφορούσαν μόνο σε διαδικασίες των οστών και του χόνδρου. Ο ρόλος τους και οι τρόποι δράσης τους όπως και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να «φτάσουν» στην περιοχή του χειρουργικού μας ενδιαφέροντος, πάρα πολλοί (392-394).

Γενικότερα, ένα πλήθος παραγόντων μελετούνται σήμερα ως «επικουρικές» θεραπείες που επιστρατεύουν τις καταπληκτικές δυνατότητες των βλαστικών κυττάρων και άλλων ενδογενών παραγόντων αλλά και την εξέλιξη των γονιδιακών παρεμβάσεων, της

νανοτεχνολογίας και μιας άλλης σειράς επιστημονικών τομέων που θα αναφέρουμε στα δυο επόμενα κεφάλαια.

Η αυστηρή κριτική θεώρησή τους (με τα σημερινά δεδομένα) δεν μπορεί να αποδεχθεί με αδιαμφισβήτητο τρόπο τα συμπεράσματα των μελετών για κλινική εφαρμογή στον άνθρωπο, στο πεδίο των POSEID disciplines (Periodontology, Oral Surgery, Esthetic, Implant Dentistry) (395, 396) και βέβαια επιβάλλει πως πρέπει να αρθούν και τα οποιαδήποτε περιθώρια ηθικών (για λ.χ. αδήλωτες χρηματοδοτήσεις) και άλλων ανάλογου τύπου, διλημμάτων.

5.4.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΟΣ

Τα ορθοπαιδικά και τα ενδοστοματικά (βιοϊατρικά) εμφυτεύματα έχουν μια αλληλένδετη πορεία στο πέρασμα του χρόνου, με τον ορθοπαιδικό χειρουργό Per-Ingvar Brånemark να παίρνει το 1952, την σκυτάλη από τους πρωτοπόρους στην εμφύτευση, Bothe το 1940 και Leventhal το 1951, εδραιώνοντας την σύγχρονη κρανιοπροσωπική και οδοντιατρική Εμφυτευματολογία (397-399).

Ήταν το 1965, όταν «...δύο άνθρωποι έγραψαν ιστορία...»¹⁰², ως χειρουργός ο Brånemark και ως πρώτος ασθενής ο 34χρονος Gösta Larsson, στο Gothenburg της Σουηδίας, που η ζωή του άλλαξε εκείνη την χρονιά ριζικά. Το 1990, 25 χρόνια αργότερα, η ζωή του άλλαξε για μια ακόμη φορά με την οστική στήριξη ενός βοηθήματος ακοής, που αποτελούσε νέα για την εποχή, εφαρμογή της οστεοενσωμάτωσης. Ο γιός του Brånemark, Rickard, εξέλιξε την ιστορία και την εμπειρία του πατέρα του αναπτύσσοντας ορθοπαιδικές προθέσεις για τεχνητά άνω και κάτω άκρα, στηριζόμενα μόνιμα στον σκελετό (400).

Σήμερα η Βιομίμηση (και Βιομιμητική Έρευνα & Τεχνολογία/Biomimetic R&D) ως φιλοσοφία αλλά και τεχνική «μίμησης» της Φύσης εμπνέει τον σχεδιασμό και την μελέτη των βιοϊατρικών εμφυτευμάτων (406) όπως και τις αναγεννητικές τεχνικές που αναφέραμε. Πολυπληθείς διεθνείς ερευνητικές ομάδες, συχνά με διαφόρων τύπων υποστήριξη από την τεράστια βιοϊατρική βιομηχανία επικεντρώνονται σε πεδία μελέτης (τόσο για τα ορθοπαιδικά όσο και για τα στοματογναθικά εμφυτεύματα), όπως τα κλασσικά που αναλύονται αμέσως πιο κάτω.

¹⁰² <https://www.nobelbiocare.com/blog/news/two-men-make-history-together/>, Accessed 9th November 2020.

5.4.2.1. ΤΥΠΟΣ ΥΛΙΚΟΥ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ

Οι ευνόητες αδιαπραγμάτευτες ιδιότητες για ένα βιοϋλικό (βιοουδέτερο, μη αλλεργιογόνο, ανθεκτικό και μη απορροφήσιμο ή απορροφήσιμο κατά περίπτωση, ανοξειδωτο, επεξεργάσιμο, σταθερό κ.α.) είναι επίσης επιθυμητές για τα εμφυτεύματά μας. Σήμερα, σε χρήση βρίσκονται υλικά όπως: ανοξειδωτος χάλυβας, κράματα χρωμίου, κοβαλτίου, τιτανίου κι εναλλακτικά του τιτανίου τα: ταντάλιο, αλουμίνιο, νιόβιο, νικέλιο, ζirkόνιο, άφνιο. Το ζirkόνιο και το πορώδες ταντάλιο συγκεντρώνουν ιδιαίτερα το ενδιαφέρον όπως και γενικότερα τα κεραμικά υλικά με κυριότερο το οξειδίο του αλουμινίου.

Τα μηχανικά χαρακτηριστικά μελετούνται επίσης τόσο σε συσχετισμό με το υλικό κατασκευής αλλά όσο και με την γεωμετρική μακροαρχιτεκτονική και τον σχεδιασμό του σχήματος όπως και την μικροαρχιτεκτονική τους. Αυτό που εξετάζεται ιδιαίτερα είναι επίσης η βιοχημική σταθερότητα των εμφυτευμάτων στο περιβάλλον που τοποθετούνται καθώς η «γήρανση» των υλικών αλλά και τα «προϊόντα» φθοράς που έχουν απασχολήσει ήδη την βιβλιογραφία. Βέβαια σε επιστημονικούς κύκλους έχουν αρχίσει και συζητούνται και θέματα που δεν έχουν εμφανιστεί ακόμη στην επίσημη βιβλιογραφία όπως λ.χ. το πόσο «φρέσκο» είναι ένα εμφύτευμα (ιδίως εάν έχει κάποιου είδους επικάλυψη) .

5.4.2.2. ΤΥΠΟΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

Γενική τάση αποτελεί η Λειτουργικοποίηση (Functionalization) της εμφυτευματικής επιφάνειας με τροποποίηση της βιολειτουργικής της επιφάνειας (εκείνης δηλαδή που έρχεται σε επαφή με το οστό και άλλους ιστούς πιθανώς), χρησιμοποιώντας τις τεχνικές του μοριακού «εμπλουτισμού» (molecular transplattation) (401). Αυτό επιτυγχάνεται με αυξητικούς παράγοντες, βιολογικώς ενεργά πεπτίδια, αντιβακτηριδιακή επικάλυψη ή και άλλες συνεχώς αναπτυσσόμενες μεθόδους όπως ενσωματωμένους νανοσωληνίσκους με δυνατότητα μεταφοράς φαρμάκων στην περιοχή (402).

5.4.2.3. ΤΥΠΟΣ ΕΠΙΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Στα διαδερμικά ορθοπαιδικά ή στα ενδοστοματικά εμφυτεύματα παίζει μεγάλο ρόλο και ο τύπος των επιεμφυτευματικών αποκαταστάσεων με πολλές παραμέτρους (λ.χ. τρόπος και χρόνος φόρτισης των εμφυτευμάτων, είδος προσθετικής υπερκατασκευής, γενικό πλαίσιο υγείας στην πορεία του χρόνου, του ασθενούς). Αποτελεί έναν τομέα αδύνατο να αναλυθεί πέραν της απλής αναφοράς στα πλαίσια μιας Διπλωματικής εργασίας. Βέβαια γεννιούνται καθημερινά νέα πολύ ενδιαφέροντα πεδία μελέτης, πέραν των πολυδιερευνημένων θεμάτων

των διαφορετικών τεχνικών χειρουργικής προσέγγισης και του συνδυασμού με αναγεννητικές τεχνικές, όπως:

I. Δυνατότητα «Μετακίνησης» οδοντικών εμφυτευμάτων

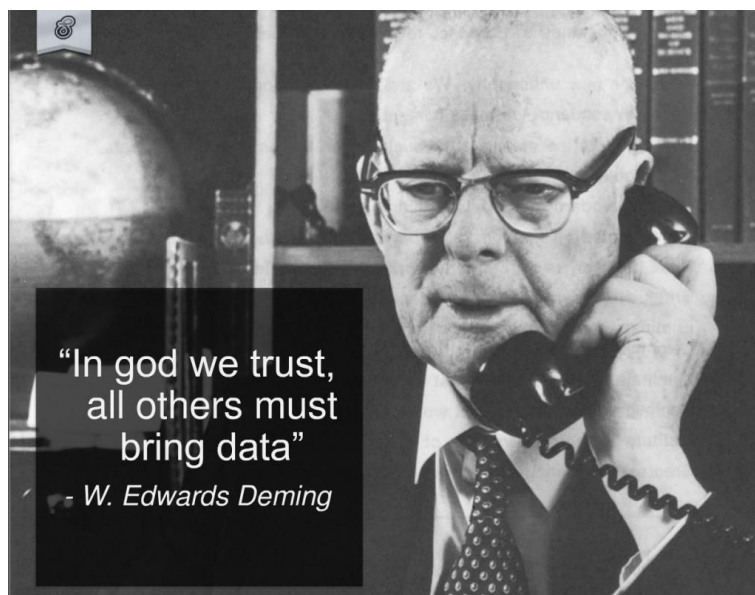
Μέχρι πολύ πρόσφατα θεωρούνταν αδιαμφισβήτητη, δικαιολογώντας τον όρο «αγκύλωση» η χωροταξική σταθερότητα των εμφυτευμάτων καθώς η μέγιστη μετακίνηση που είχε μετρηθεί ήταν εκείνη των 60-80 μm, κατακόρυφα (με 80 N άσκηση φορτίου) και 25 μm, πλαγίως (με 30 N άσκηση φορτίου) (403).

Πρόσφατο άρθρο του 2019 όμως, επαναφέρει με έρευνα, το ζήτημα της «μετανάστευσης» των εμφυτευμάτων (implant migration) στην επικαιρότητα. Μετά από μια ανάλυση και των έως σήμερα βιβλιογραφικών δεδομένων επιβεβαιώνει με διάφορους συλλογισμούς και πειραματικά συμπεράσματα, την διαπίστωση πως οι εφαρμοζόμενες (στην συγκεκριμένη πειραματική μελέτη) δυνάμεις προκάλεσαν μεταβολή της θέσης (positional change) στις 2 και στις 8 εβδομάδες, μετεγχειρητικά. Η μεταβολή ανιχνεύθηκε με Micro-CT Scan όπως και η οστική εναπόθεση που παράλληλα παρατηρήθηκε περί των εμφυτευμάτων και συνοδεύονταν από διαμόρφωση δοκίδων από την μηχανική φόρτιση και μια γενική πύκνωση της φλοιώδους μοίρας (404).

Οπωσδήποτε πρόκειται για πολύ αρχικά δεδομένα αλλά ακόμη και αν είναι δεκτικά μεγάλης αμφισβήτησης και ερωτηματικών, οφείλουμε να τα διερευνήσουμε γιατί η επιβεβαίωσή τους μπορεί να αξιοποιηθεί ευρύτατα στο μέλλον, αίροντας πολλά προβλήματα του παρόντος με εμφυτεύματα κακής πρόγνωσης των οποίων επιβάλλεται η εξαγωγή ή η εκτομή τμήματός τους (405, 406).

II. Νευροφυσιολογία οστεοενσωματωμένων στοματικών εμφυτευμάτων

Τέλος, σε αυτά τα ειδικά θέματα εντάσσεται και το ελάχιστο, προς το παρόν, διερευνημένο πεδίο της Νευροφυσιολογίας ή «νευροϊδιοδεκτικής» ικανότητας ή εμπλοκής των οστεοενσωματωμένων στοματικών εμφυτευμάτων (Osseoperception) (407-409).



W. Edwards Deming: Father of quality management, patient and composer.

6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

Σήμερα, η Ιατρική Περίθαλψη απαιτείται (ηθικά και νομικά) να είναι βασισμένη στην τεκμηριωμένη Γνώση και η ρήση του W. Edwards Deming “In God we trust, all others must bring data”, έχει απόλυτη εφαρμογή, πέρα από τα διλήματα Βιοηθικής που εμπλέκονται στην προσπάθεια της παγκόσμιας Ιατρικής κοινότητας να εξασφαλίσει ισορροπίες ανάμεσα στην εξέλιξη, αφενός και αφετέρου στην αποφυγή της Αμυντικής Ιατρικής άσκησης, με γνώμονα πάντα το όφελος των ασθενών.

Η συνεχής ανάπτυξη του αριθμού των Ιατρικών ειδικοτήτων με το πέρασμα του χρόνου, συμβαδίζει με την παράλληλη συσσώρευση των ερευνητικών δεδομένων και των απαιτήσεων χρόνου (410-413) που απαιτείται για την αξιοποίησή τους στην κλινική πράξη. Συνειδητοποιούμε έτσι και προσπαθούμε να προσεγγίσουμε την πολυπλοκότητα της ανθρώπινης φύσης και την αλληλεξάρτηση όλων των παραμέτρων που την συνθέτουν, σε μια πορεία εξατομίκευσης του κάθε θεραπευτικού σχεδίου προσαρμοσμένου σε ό,τι αποκαλείται σήμερα «Σύγχρονη Προσωποποιημένη Ιατρική» σε αντίθεση με την έννοια του όρου Personalized Medicine όπως είχε διατυπωθεί στο άρθρο του W.B. Gibson, το 1971, “Can Personalized Medicine Survive?” (412, 414).

Σε αυτό το πνεύμα σκέψης είναι σαφές πως η εξασφάλιση και αποκατάσταση της Υγείας σε αισθητικό, λειτουργικό και ψυχολογικό επίπεδο, προϋποθέτει την σχέση και συνεργασία των διαφόρων ειδικοτήτων, με συναδελφικότητα κι επαγγελματισμό, συνολικά, ώστε να

αξιοποιούνται στον μέγιστο βαθμό τα συμπεράσματα της παγκόσμιας ερευνητικής δραστηριότητας που παράγονται με ιλιγγιώδεις ρυθμούς, όπως και ο Ομότιμος Καθηγητής Γ. Καπετάνιος ανέφερε στην εισήγησή του περί εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας στο Κοινό Συνέδριο (Joint Meeting) της EEMMO και της Ολλανδικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού Ασβεστίου και Οστών, τον Οκτώβριο του 2019. Έχει μετρηθεί πως η διαθέσιμη γνώση το 2020 θα διπλασιάζεται κάθε 73 ημέρες, ενώ το 2010 το απαιτούμενο χρονικό διάστημα ήταν 3-5 χρόνια, το 1980 ήταν 7 χρόνια και έως το 1950, χρειάζονταν 50 χρόνια. Ανέφερε επίσης πως δημοσιεύονται σήμερα 1.8 (κατά άλλους 2.5) εκατομμύρια άρθρα ετησίως σε πάνω από 28.000 ιατρικά έντυπα ενώ κατά έρευνα του Πανεπιστημίου της Ottawa, το 2009 ο συνολικός αριθμός των επιστημονικών δημοσιεύσεων από το 1665, ξεπέρασαν τα 50 εκατομμύρια.

Σε αυτά τα πλαίσια, στο παρόν κεφάλαιο έγινε μια απόπειρα (με πλήρη συναίσθηση της δυσκολίας του εγχειρήματος) να αναζητηθούν σχέσεις, κοινά παθογενετικά μονοπάτια και συνισταμένες γνώσεις άλλων, επιφανειακά εξετάζοντας, «όχι στενά συσχετιζόμενων» ειδικοτήτων και επιστημών (πέρα από όσες ήδη αναλύθηκαν), με κέντρα αναφοράς στο κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα.

Η καταγραφή ομολογουμένως είναι σποραδική και «τηλεγραφική» με στόχο την κινητοποίηση της σκέψης και προς τα μονοπάτια των σχέσεων που επιλέχθησαν να καταγραφούν. Είναι σημαντικό να έχουμε υπ'όψιν μας αυτές τις μη προφανείς πάντα σχέσεις, στην προσέγγιση του κάθε ασθενούς μας, με οποιαδήποτε ιδιότητα και αν τον αναλαμβάνουμε.

Είναι γεγονός εξάλλου πως ακόμη δεν έχει απαντηθεί ξεκάθαρα και οριστικά η απορία που το 1992, ο Anthony D. Woolf διετύπωσε στο άρθρο του με τίτλο: «Οστεοπόρωση: Τίνος πρόβλημα είναι;» (415). Αναφερόταν στις πολλές ειδικότητες των οποίων το πεδία ενασχόλησης περιλαμβάνουν την Οστεοπόρωση με κύριο προβληματισμό του ποιος φέρει τον ευθύνη επιλογής της προληπτικής στρατηγικής εναντίον της νόσου μια κι εκεί κρίνεται η επιτυχία της ιατρικής κοινότητας να συμβάλει στην Υγεία του πληθυσμού και όχι μόνο στο να σπεύδει να αποκαθιστά τα προβλήματα που δημιουργούνται στην σχεδόν πάντα, «με μη επιστροφή» πορεία της ασθένειας και για τα οποία προβλήματα, πολυπληθείς διεπιστημονικές ομάδες είναι απαραίτητες κι επιστρατεύονται για την αντιμετώπισή τους. Το ίδιο ισχύει και για πολλές άλλες νόσους και δεν είναι τυχαίο το γεγονός πως είναι έντονος ο σχετικός προβληματισμός σήμερα καθώς οι οργανισμοί Υγείας αλλά και Κοινωνικής

Φροντίδας κινούνται προς μια «προληπτικοκεντρική», βασισμένη στην κοινωνική-κοινωνική εμπλοκή, παροχή Υγείας (prevention-focussed community-based, integrated care) (411, 416).

Η κινητικότητα αυτή επιτελείται σε δύο τουλάχιστον άξονες. Ο πρώτος αφορά στην αλλαγή συμπεριφοράς των επαγγελματιών Υγείας που πρέπει να ενσωματώνουν εκείνες τις επιταγές της Έρευνας που γίνονται κοινά αποδεκτές ως ωφέλιμες για τους ασθενείς και αυτό καθώς αποδεικνύεται με εξειδικευμένες, ψυχολογικού τύπου, μελέτες, δεν είναι πάντα εύκολο και πρόθυμα αποδεκτό. Ειδικές τεχνικές έχουν προταθεί όπως ο Behaviour Change Wheel (BCW). Εξάλλου σημαντικό ρόλο στην αποδοχή και υιοθέτηση τέτοιων αλλαγών παίζει η γενική δομή των συστημάτων υγείας και η φιλοσοφία που διέπει την λειτουργία τους, παράγοντες που καθορίζουν την εν γένει ποιότητα της παρεχόμενης Περίθαλψης (410).

Ένας δεύτερος ενδεικτικός άξονας αφορά στην διεθνή τάση οι Στρατηγικές Δημόσιας Υγείας να ενθαρρύνουν τους επαγγελματίες Υγείας να «διασπείρουν» μηνύματα υγείας (417), κυρίως σχετικά με την υιοθέτηση αλλαγών συμπεριφοράς των πολιτών, «σε κάθε ευκαιρία» που παρουσιάζεται. Στην Μ. Βρετανία λ.χ. που μεγάλη έμφαση δίνεται από το Εθνικό Σύστημα Υγείας (NHS) στην πολιτική «Εκπαίδευση Υγείας» (Health Education), υπάρχει το Πρόγραμμα «Making Every Contact Count, MECC»¹⁰³. Το σκεπτικό είναι να αξιοποιείται η οποιαδήποτε ευκαιρία επικοινωνίας με τους πολίτες για ενημέρωση και διασπορά μηνυμάτων για θετικές αλλαγές που μπορούν να κάνουν στην καθημερινή τους ζωή με στόχο την επίτευξη καλύτερης φυσικής, νοητικής και ψυχικής Υγείας.

Είναι λοιπόν πολύ σημαντικό ως προς το θέμα της συγκεκριμένης μελέτης κάθε λειτουργός Υγείας από οποιαδήποτε θέση, όχι μόνο να γνωρίζει τους συσχετισμούς της Μυοσκελετικής Υγείας που αφορούν στον τομέα του αλλά και να εμπλακεί σε μια διαδικασία μεταφοράς αυτής της γνώσης στους ασθενείς του κυρίως με στόχο την Πρόληψη, αφού η Θεραπεία είναι έτσι κι αλλιώς στα υποχρεωτικά καθήκοντα ορισμένων ειδικοτήτων.

6.1. ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ρευματολογία, σύμφωνα με τον ορισμό του Ελληνικού Ιδρύματος Ρευματολογίας, είναι ο κλάδος της Ιατρικής που ασχολείται με την μελέτη, την έρευνα, τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία των ρευματικών παθήσεων, δηλαδή των μη τραυματικών και μη

¹⁰³ <https://www.makingeverycontactcount.co.uk/>, Accessed 12th November 2020

χειρουργικών παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος, που είναι οι παθήσεις των αρθρώσεων, τενόντων, μυών, ορογόνων θυλάκων, οστών και της σπονδυλικής στήλης¹⁰⁴. Αν και ο ορισμός περιλαμβάνει τον όρο «μη χειρουργικών παθήσεων», η σύγχρονη Ρευματολογία (με ένα ευρύ φάσμα παθήσεων που αλληλοεπηρεάζονται, όπως φαίνεται στο Παράρτημα ΙΙΙ), εμπλέκεται και με χειρουργικές ειδικότητες όπως η Ορθοπαιδική και συμπεριλαμβάνει στην φαρέτρα της, επιδιορθωτικές και αναγεννητικές τεχνικές ανάλογες των όσων ήδη αναλύσαμε.

Ασχοληθήκαμε ήδη, εκτενώς με την συσχέτιση της υγείας του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος και των μεταβολικών νοσημάτων οστών, αρκετά από τα οποία συμπλέουν με ρευματικές εκδηλώσεις ή νόσους. Όπως είδαμε, γενικά στην κεφαλή και τον αυχένα οι ρευματικές παθήσεις θεωρείται πως υποτιμούνται ακόμη και όταν τα συμπτώματα παρουσιάζονται ανεξάρτητα από άλλες περιοχές (294), αν και οι πολυδιερευνημένες σχέσεις Περιodontικής Νόσου και Ρευματοπαθειών προσελκύουν όλο και πιο έντομα το ενδιαφέρον και βρίσκουν ερμηνεία αλλά και ελπίδες θεραπευτικής παρέμβασης μέσα από την συνολική πρόοδο (295, 418). Εκτενώς έχουν μελετηθεί και οι διαφόρων τύπων, αρθρίτιδες της κροταφογναθικής διάρθρωσης παρόλο που επιδημιολογικά επικρατούν η Συστηματική Σκλήρυνση, η Κοκκιωμάτωση Wegener και η Σαρκοείδωση (με μεγαλύτερη αναλογία στις γυναίκες) (419, 420). Φυσικά η Ρευματολογία εμπλέκεται άμεσα με την Ανοσολογία που αναλύεται αμέσως μετά.

6.2. ΟΣΤΕΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Το Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης, στη σειρά των Μονογραφιών του, εξέδωσε τον τόμο «Αυτοάνοσοι μηχανισμοί Οστεοκλαστογένεσης», το 2010 (421), όπου δίδεται και ο ορισμός της Οστεοανοσολογίας. Ορίζεται ως το διεπιστημονικό πεδίο έρευνας που επικεντρώνεται στη μοριακή κατανόηση της αλληλεπίδρασης του ανοσοποιητικού και του σκελετικού συστήματος. Οι Aron J και Choi Y, το 2010, εισήγαγαν τον ορισμό σε άρθρο που τιτλοφόρησαν: «Το οστό σε αντιπαράθεση με το ανοσοποιητικό σύστημα» (422), παρόλο που η αναζήτηση των συγκεκριμένων συσχετισμών έχει ξεκινήσει αρκετά νωρίτερα.

Πρόκειται καταρχάς, για τη μελέτη της επίδρασης αυτοάνοσων μηχανισμών στο σκελετό, στο επίπεδο των κυτταροκινών και των φλεγμονωδών διεργασιών. Η επικοινωνία, κατά τους Aron JR και Choi Y., είναι αμφίδρομη και η μελέτη της ανοσολογικής ρύθμισης των

¹⁰⁴ http://www.elire.gr/info_det.php?di=36, Accessed 12th November 2020

οστεοκλαστών έχει πια επεκταθεί σε ένα ευρύτατο πεδίο μοριακών και κυτταρικών αλληλεπιδράσεων που περιλαμβάνουν εκείνες των οστεοβλαστών με τις οστεοκλάστες, των λεμφοκυττάρων με τις οστεοκλάστες όπως και των οστεοβλαστών με τα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος. Παράλληλα, έχει φανεί πως το οστό παίζει ρόλο τόσο στη φυσιολογική ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος από τα αιμοποιητικά αρχέγονα πολυδύναμα κύτταρα (HSCs) του μυελού των οστών όσο και στην επίκτητη ανοσία. Γνωστό επίσης είναι πως τα μνημονικά T- και B-κύτταρα επιστρέφουν πάντα στον μυελό. Πολλά βέβαια πρέπει να διαλευκανθούν όπως και ο ρόλος του RANKL, ο οποίος χαρακτηρίζεται ως μόριο κλειδί στην Οστεοανοσολογία (423) και ο ρόλος του φαίνεται να επεκτείνεται πέραν του οστού καθώς λ.χ. έχει μελετηθεί η ανοσοϊστοχημική του έκφραση μαζί με τους RANK και OPG, στους ουλικούς ιστούς όπου φαίνεται να παίζουν μέγιστο ρόλο στην περιοδοντική οστική απώλεια (424, 425) πέρα από τον σημαντικό ρόλο που παίζουν οι RANK και OPG στην οστεοκλαστογένεση και την φλεγμονώδη περιοδοντική διαδικασία (426).

Από μια άλλη σκοπιά, διερευνάται η σχέση αυτή σε θέματα Οστεοενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων τόσο από την άποψη της ανοσοαντίδρασης στα εμφυτεύματα (427) όσο και από την άποψη της ανοσοϊστοχημικής μελέτης των διαδερμικών προσθετικών εμφυτευμάτων σε σύγκριση με αυτά της κρανιοπροσωπικής περιοχής (428). Την έκταση των αλληλεπιδράσεων αυτών, διερευνούν και σε πολύ πρόσφατο άρθρο τους, τον Ιούνιο του 2019, οι Tsukasaki M. και Takayanagi H (91) όπου ασχολούνται γενικά με τον «αμοιβαίο διάλογο» των δυο συστημάτων τόσο για την εξασφάλιση γενικά της υγείας και της εύρυθμης αιμοποιητικής σύνθεσης και λειτουργίας όσο και της αναστολής αιματολογικών κακοηθειών (μέσω των οστεοβλαστών) (429).

Γενικά η οστική ανακατασκευή προσομοιάζει με μια ελεγχόμενη ανοσολογική δραστηριότητα, σε πολλές διαδικασίες που συμπεριλαμβάνουν ΜΝΟ όπως την οστεοπόρωση (εξετάζεται και για την πρωτοπαθή), τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (όπως τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα), την Περιοδοντίτιδα, αυτοάνοσα νοσήματα αλλά και την Γήρανση (της «Ανοσογήρανσης» συμπεριλαμβανομένης). Ως προς την «Γήρανση», τη σχέση της με το Οξειδωτικό Στρες αλλά και την κοινή τους σχέση με τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών γίνεται εκτενής ανάλυση στην μονογραφία του Γεωργίου Λάμπρου από το ΕΛΙΟΣ με τίτλο «Οξειδωτικό Στρες & Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών» (430) αλλά και στη μονογραφία «Ηλικιοεξαρτώμενες μεταβολές του φλοιώδους οστού» από τους Γεώργιο Μητσιόπουλο και Ειρήνη Λαμπρινουδάκη (431). Την τελευταία δεκαετία, η

Οστεοανοσολογία λαμβάνεται πάντα υπ' όψιν και στην διερεύνηση της θεραπείας των οστικών μεταστάσεων, της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, της οστεοπόρωσης, της οστεοπέτρωσης, της περιοδοντίτιδας.

Σε εκτενές αφιέρωμα του *Frontiers* στην Οστεοανοσολογία, το 2019, 162 συγγραφείς από όλον τον κόσμο, αναλύουν σε 24 δημοσιεύσεις, τα πλέον ενδιαφέροντα σχετικά ζητήματα, σήμερα (432). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την κρανιοπροσωπική περιοχή παρουσιάζει το άρθρο της C. Alvarez και συνεργατών, με τίτλο «Οστεοανοσολογία της Στοματικής και Γναθοπροσωπικής περιοχής: Μεταφραστικές εφαρμογές βασισμένες σε Βιολογικούς Μηχανισμούς» (433) όπου αναλύεται εξαιρετικά η βιολογία της φυσιολογικής λειτουργίας αλλά και της ανοσοσυσχετιζόμενης οστικής παθολογίας στην περιοδοντίτιδα, τις περιακρορριζικές αλλοιώσεις, των διαφόρων τύπων σαρκώματος της άνω γνάθου και της οστεοαρθρίτιδας των ΚΓΔ.

6.3. ΟΣΤΕΟΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Ο νεοεμφανιζόμενος όρος Οστεομικροβιολογία χαρακτηρίζει ένα ταχέως εξελισσόμενο διεπιστημονικό ερευνητικό πεδίο που διερευνά τον ρόλο του εντερικού μικροβιώματος (και των παραγόντων που το επηρεάζουν), στην οστική υγεία και τις σχετιζόμενες νόσους (434). Είναι προφανές όπως αναλύεται και από τους Hsu E. και Pacifici R. πως η Οστεομικροβιολογία συσχετίζεται άμεσα με την Οστεοανοσολογία (435). Στο άρθρο τους όπως επίσης και οι Ma Z.S. και Li W. (59), επισημαίνουν και τον ρόλο του φύλου στους μηχανισμούς αυτούς καθώς και την δυνατότητα επηρεασμού του μικροβιώματος μέσω της χρήσης προβιοτικών και πρεβιοτικών και γενικά της διατροφής, η οποία αναλύεται σε παράγραφο που ακολουθεί. Γενικότερα το εντερικό μικροβίωμα (EM) έχει προσελκύσει έντονα το ενδιαφέρον, πρόσφατα ως προς τον ρόλο του σε πολλές παθολογικές καταστάσεις και ιδιαίτερα για την οστεοπόρωση εξετάζεται και ο τρόπος επηρεασμού του όχι μόνο με την διατροφή και τα διάφορα συμπληρώματα διατροφής αλλά επίσης και με την χρήση αντιβιοτικών αλλά και με την άσκηση (436, 437).

Η χρήση του όρου «Μικροβιακή Οστεοπόρωση» έχει αρχίσει να γίνεται συχνή (438) ενώ τα μονοπάτια επηρεασμού περιλαμβάνουν τις επιδράσεις του EM στον οστικό μεταβολισμό και την οστική ομοιόσταση του ξενιστή, στο ανοσολογικό σύστημα και σε ορμονικούς παράγοντες (ορμόνες φύλου, λεπτίνη, σεροτονίνη). Όλα αυτά οφείλουν να εξετάζονται και στα πλαίσια της Περιοδοντολογίας και της Στοματικής Υγείας μια και οι σχέσεις εντερικού

και στοματικού μικροβιώματος έχουν αρχίσει πια να προσελκύουν την προσοχή και όλα αυτά προβιβάζουν τις πτυχές της μελέτης από πολύπλοκες σε δαιδαλώδεις (439).

6.4. ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΑ

Η Ωτορινολαρυγγολογία αποτελεί ευρεία ειδικότητα που ασχολείται με τα όμορα ανατομικά υποσύνολα των ωτών, της ρινός και του λάρυγγα των οποίων αν και η φυσιολογία και η εγγύτητα της παθολογίας επιβάλλουν τη γνώση και την συνολική θεώρησή τους, εδώ θα αναζητήσουμε τους συσχετισμούς ανά υποειδικότητα.

6.4.1. ΡΙΝΟΛΟΓΙΑ

Πέραν της άμεσης ανατομικής γειτνίασης των περιοχών, που μοιραία επηρεάζει τους όποιους χειρισμούς πολυεπίπεδα, ας δούμε κάποια σημεία που ίσως διαφεύγουν στην πρώτη ανάγνωση. Η επίπτωση των Μεταβολικών νοσημάτων των Οστών στους χρονίως πάσχοντες ασθενείς από ριнологικές παθήσεις (ρινίτιδα, ιγμορίτιδα) (440) που θεραπεύονται με Γλυκοκορτικοειδή έχει μελετηθεί όπως και ο κίνδυνος Οστεοπόρωσης που ελλοχεύει στην δια στόματος χρήση στεροειδών για ρινικούς πολύποδες (441). Έχει επίσης μελετηθεί και η συσχέτιση της χρήσεως κορτικοστεροειδών με τις μεταβολές της οστικής πυκνότητας σε παιδιά με άσθμα αλλά και οι θετικές μεταβολές που μπορεί να προκληθούν με την αξιοποίηση της Βιταμίνης D (442).

6.4.2. ΩΤΟΛΟΓΙΑ

Στο πεδίο της Ωτολογίας έχουμε πολλές οδούς συσχέτισης που συχνά διασταυρώνονται και μάλιστα πολλαπλά. Κάποιοι ήδη αναφέρθηκαν στο 4^ο Κεφάλαιο μια και στην ωτική περιοχή αφορούν παράγοντες που καταρχάς επηρεάζονται από τα ΜΝΟ όπως η οστεοπόρωση με συνέπειες που μπορεί να φτάσουν έως και την ξαφνική απώλεια της Ακοής (443-445).

Η «Ζάλη» είναι ένας άλλος παράγοντας που κατά γενική (στις ελάχιστες όμως μελέτες που έχουν δημοσιευτεί) παραδοχή επηρεάζει την καθημερινότητα των ασθενών από λειτουργική, φυσική και συναισθηματική σκοπιά, δηλαδή γενικά, δυσχεραίνει την ποιότητα ζωής τους (192, 208) και ευνοεί την επιρρέπεια στις πτώσεις. Γενικότερα η χαμηλή οστική πυκνότητα συσχετίζεται με την Αστάθεια και την λειτουργία της ακοής (192, 208). Υπάρχουν μελέτες οστεοπορωτικών καταγμάτων όπου φαίνεται ξεκάθαρα ότι ο ίλιγγος και η σχετιζόμενη με αυτόν φαρμακευτική αγωγή (χορήγηση κατασταλτικών του λαβυρίνθου) συμπεριλαμβάνονται στους σημαντικότερους παράγοντες πτώσης γυναικών άνω των 65 ετών, όπου ως πτώση ορίζεται η ξαφνική και χωρίς πρόθεση αλλαγή θέσης, ανεξαρτήτως

αιτιολογίας, που έχει ως αποτέλεσμα την προσγείωση του ατόμου σε χαμηλότερο επίπεδο. Αιτιολογική οδό επίσης, αποτελεί η ξαφνική νευροαισθητήρια απώλεια της ακοής (sudden sensorineural hearing loss) σε ασθενείς με διαταραχές λειτουργίας της ΚΓΔ (192)(462), οι οποίοι πάντα ταλαντεύονται ως προς την ειδικότητα που πρέπει να αναζητήσουν ανάμεσα στην ΩΡΛ, την Οδοντιατρική, την Παθολογία και σπανιότερα την Ρευματολογία ή την Ορθοπαιδική (211).

Άλλους παράγοντες σε αυτήν την εξίσωση αποτελούν κάποιες εκφάνσεις της έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών όπως η αδυναμία συγκέντρωσης, η βραχεία μνήμη καθώς και η έλλειψη ισορροπίας, προσοχής και προσανατολισμού στο χώρο. Όλα αυτά γίνονται εμφανή σε ενέργειες που απαιτούν ταχύτητα, προσοχή και επαγωγικό συλλογισμό. Όπως είδαμε, σύμφωνα με τους Caixeta και τους συνεργάτες του, «... οι πάσχοντες από παθήσεις του έσω ωτός θα δυσκολευτούν να «διαθέσουν», να «χρησιμοποιήσουν» τις γνωστικές τους λειτουργίες με τον βέλτιστο και ωφελιμότερο τρόπο κατά την διάρκεια του βαδίσματος ή κατά την διάρκεια ενεργειών που απαιτούν την κίνηση της κεφαλής..» (213).

6.4.3. ΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΑ

Σε συνέχεια της Ριнологίας, η Λαρυγγολογία εξετάζεται παράλληλα με την Πνευμονολογία (και στην βιβλιογραφία) καθώς αφορούν στην αναπνευστική οδό με αλληλοεμπλεκόμενα προβλήματα. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης πιθανών σχετικών συσχετισμών, ξαφνιάζουν. Ας δούμε κάποια στοιχεία. Ο J.A. McGowan, το 1996, εξετάζει τον σκελετό ως προς τον μοναδικό του ρόλο να προσαρμόζεται και να ανταποκρίνεται σε μολυσματικά στοιχεία της ατμόσφαιρας, και του περιβάλλοντος, τα οποία «εγκλωβίζει» και απελευθερώνει σε φάσεις αναπροσαρμογής, και ιδιαίτερα έντονου μεταβολισμού όπως σε συνθήκες μικροβαρύτητας, ακινητοποίησης, εγκυμοσύνης, θηλασμού και άλλων (446). Επίσης οι καπνιστές με εμφύσημα και ασθένειες που αφορούν σε μικρές αεραγωγούς φαίνεται να έχουν μικρότερη οστική πυκνότητα, κατά τον Esther Pompe και τους συνεργάτες του (447). Εξάλλου ο Γ. Λάμπρου, στην Μονογραφία του, μας δίνει ένα εύρος συσχετίσεων των περιβαλλοντικών παραγόντων με το οξειδωτικό στρες που εύκολα μπορούν να μας διαφύγουν όπως λ.χ. με το Αλουμίνιο, του οποίου οι επιδράσεις έχουν ένα μεγάλο εύρος που φθάνει έως τις ηπατικές και νευρολογικές ασθένειες (430, 448). Εδώ εμπλέκονται (λόγω αναπνευστικής λειτουργίας) και οι σχέσεις της Υπνικής Άπνοιας που αναλύονται επιγραμματικά στην αμέσως επόμενη ενότητα της Πνευμονολογίας.

6.5. ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ

Η Πνευμονολογία συσχετίζεται με την Λαρυγγολογία, λόγω ανατομικής και λειτουργικής σχέσης και αναφέρεται εδώ λόγω των διασυνδέσεών της με τα ΜΝΟ, τις οποίες δεν πρέπει να αγνοούμε ή να υποβαθμίζουμε, όπως η βιβλιογραφία αποδεικνύει. Εξάλλου οφείλουμε να θυμόμαστε και την σχέση της διάμεσης πνευμονικής νόσου ως γνωστής επιπλοκής διαφόρων νόσων συνδετικού ιστού, από τις οποίες οι πιο γνωστές είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα (αναφέρονται επίσης ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, το σύνδρομο Sjögren και η δερματομυοσίτιδα-πολυμυοσίτιδα)¹⁰⁵. Ειδικότερα για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι πνευμονικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στο 5-10% των ασθενών, αφορούν σε όλα τα όργανα του αναπνευστικού και είναι οι εξής:

1. *Αρθρίτιδα των αρθρώσεων του λάρυγγα, με προσβολή των κρικοαρτενοειδών αρθρώσεων και εκδηλώσεις δυσφαγίας, αισθήματος ύπαρξης ξένου σώματος και σημεία απόφραξης των αεροφόρων οδών.*
2. *Πλευρίτιδα.*
3. *Ρευματοειδή οζίδια.*
4. *Πνευμονικές λοιμώξεις.* Είναι συχνές και αποτελούν σημαντική αιτία θανάτου ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα,
5. *Διάμεση πνευμονική ίνωση.*

Στις νόσους αυτές του συνδετικού ιστού, η πνευμονική συμμετοχή είναι δυνατόν να μην ανιχνεύεται έως ότου κάποια σημαντική βλάβη δημιουργηθεί. Γενικά υπάρχει μικρή συσχέτιση ανάμεσα στη σοβαρότητα των πνευμονικών και μη πνευμονικών εκδηλώσεων αυτών των παθήσεων. Σε κάποιες περιπτώσεις η πνευμονική νόσος επισκιάζει ή προηγείται των άλλων συμπτωμάτων της υποβόσκουσας πάθησης. Όταν βέβαια τα συμπτώματα αναπτυχθούν, η δύσπνοια και ο βήχας είναι συχνά. Η δομή του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με αποτέλεσμα την απόφραξη των φυσικών αεραγωγών επηρεάζεται και από παθήσεις συνδρομικής προέλευσης όπως το Σ. Crouzon, το Σ. Pierre Robin και άλλα. Η λειτουργία της ομαλής και απρόσκοπτης Αναπνοής αλλά και του Ύπνου έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην Οστική και γενικά Μυοσκελετική υγεία. Εδώ λοιπόν εμπλέκεται και η Ύπνικη Άπνοια (η αποφρακτική κυρίως μορφή της , περισσότερο από την κεντρική και την μεικτή μορφή) λόγω και του συσχετισμού της με την Δυσλειτουργία της ΚΓΔ, όπως ευρύτατα και πολύ ωραία έχει μελετηθεί στην πρόσφατη βιβλιογραφία με όχι τόσο ξεκάθαρα όμως αποτελέσματα (449-456).

¹⁰⁵ <http://www.hild.gr/index.php/el-gr/kyriotes-ilds/ilds-pou-sxetizontai-me-systimatiki-noso/nosimata-syndetikoy-istoy.html>

Οι επιπτώσεις της αποφρακτικής άπνοιας είναι εμφανείς κυρίως, κατά τη διάρκεια του ύπνου όταν ο μυϊκός τόνος του ανθρώπινου σώματος μειώνεται και το άτομο περνάει στα επιμέρους στάδια του ύπνου. Ο ύπνος φυσικά, με την σειρά του συσχετίζεται σε πλήθος μελετών με την οστική υγεία (457-459) και οι υγειονομικοί που ασχολούνται με την στοματική υγεία, θα μπορούσαν να παίξουν ένα σπουδαίο ρόλο αναγνώρισης σημείων «πτώχης ποιότητας» ύπνου (460)).

Από την σκοπιά των «αεραγωγών οδών», διεπιστημονικές ενώσεις όπως η Αμερικανική Εταιρεία Ιατρικής και Οδοντιατρικής Φυσιολογίας (American Association of Physiological Medicine & Dentistry) προσπαθούν να «γεφυρώσουν το χάσμα» της γνώσης στους πολλούς συσχετιζόμενους επαγγελματίες υγείας αλλά και της πρόσβασης ανηλίκων κι ενηλίκων ασθενών σε μια ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση¹⁰⁶. Η AAPMD επικεντρώνεται σε ζητήματα συσχέτισης της αρτιότητας και καλής λειτουργίας των αεραγωγών με τις διαταραχές ύπνου καθώς και τις πιθανολογούμενες συνέπειες αυτών σε χρόνια νοσήματα, χαμηλή απόδοση και μαθησιακές δυσκολίες.

Αυτά αποτελούν τα λεγόμενα «Κρυμμένα» προβλήματα της δυσλειτουργίας των αεραγωγών. Ακόμη και σήμερα, μόνο το 15% των πασχόντων διαγιγνώσκονται σωστά και πολλές φορές αυτά τα «κρυμμένα» προβλήματα μπορεί να συμβάλλουν και να εκφράζονται ως Διαταραχή ελλειμματικής προσοχής & υπερκινητικότητας/*Attention deficit hyperactivity disorder* (ΔΕΠΥ/ADHD), προβλήματα μάθησης και συμπεριφοράς, παχυσαρκία, διαβήτη, καρδιαγγειακά νοσήματα και πολλές άλλες σοβαρές νόσους (461). Είναι δε εντυπωσιακό πως μελετώνται και θέματα που δύσκολα θα κινούσαν το ενδιαφέρον όπως οι επιπτώσεις που έχει η συγκράτηση της αναπνοής (λ.χ. από γυναίκες αθλήτριες καταδύσεων) στην οστική υγεία (462).

6.6. ΟΦΘΑΛΜΙΑΤΡΙΚΗ

Η Οφθαλμιατρική καταρχήν, όπως είναι «οφθαλμοφανές» εξασφαλίζει την καλή όραση και τη σωστή λειτουργία των αισθητήριων οργάνων που την εξυπηρετούν, καθορίζοντας έτσι την επαφή του ατόμου με το περιβάλλον, βοηθώντας το στην διαμόρφωση άποψης για τον γύρω του χώρο και την δυνατότητα κίνησής του με ασφάλεια και αυτοπεποίθηση, συμβάλλοντας έτσι στην αποφυγή των πτώσεων. Όταν η αντιληπτική ικανότητα του ατόμου

¹⁰⁶ www.aapmd.org

διαταράσσεται εξαιτίας οφθαλμολογικών προβλημάτων, τότε η άνεση κίνησης του ατόμου, φθίνει, με τις συνέπειες στην ευστάθειά του, που αναλύσαμε ήδη.

Οι συσχετισμοί, όμως, της όρασης με παθήσεις στο κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα περιλαμβάνουν εκτός από την οπτική οξύτητα και μια άλλη σειρά ζητημάτων όπως:

- Το Σύνδρομο Ξηρού Οφθαλμού (219) που συνήθως διερευνάται συνήθως σε σχέση με αυτοάνοσα νοσήματα (ΣΕΛ, Σ. Sjögren, Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, Κοκκιωμάτωση Wegener).
- Η χορήγηση Γλυκοκορτικοειδών προς διαχείριση οφθαλμολογικών προβλημάτων, σε ασθενείς χωρίς άλλα συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα (220).
- Ενδοκρινολογική παράμετρος συνεπειών στον οφθαλμό από νοσήματα, ευρέως διαδεδομένα όπως λ.χ. ο Σακχαρώδης Διαβήτης (με την γνωστή του αμφίδρομη σχέση με την περιοδοντική υγεία) αλλά και σπανιότερα όπως η οφθαλμοπάθεια της νόσου Grave's (εξόφθαλμος) (223).
- Η εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (224) και ο καταρράκτης σε σχέση με τα ΜΝΟ και την χορήγηση Ασβεστίου (225).
- Το γλαύκωμα (226) ή άλλες παθήσεις σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή των ΜΝΟ (228, 463)(226,227) όπως και άλλοι σπανιότεροι συσχετισμοί (229, 230, 461).

6.7. ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Καταρχάς, είδαμε έως τώρα με πόσους πολλούς τρόπους η Ογκολογία συσχετίζεται με την Μυοσκελετική Υγεία της Κρανιοπροσωπικής περιοχής. Εδώ, συμπληρωματικά μόνο θα αναφέρουμε πως το 2014, η Ευρωπαϊκή Ένωση Ιατρικής Ογκολογίας, διαμόρφωσε Οδηγίες Κλινικής Άσκησης, όπου αναφέρεται και στην οστική υγεία των ογκολογικών ασθενών (464). Γίνεται αναφορά σε τρεις διαφορετικούς άξονες με ιδιαίτερη κλινική βαρύτητα.

I. Οι οστικές μεταστάσεις είναι αρκετά συχνές (κυρίως από το στήθος, τον προστάτη, τον πνεύμονα αλλά και το πολλαπλό μύελωμα) με ενδεχόμενες συνέπειες τα κατάγματα, τον πόνο, την πίεση νεύρων και την υπερασβεστιαμία. Εδώ απευθύνονται οι οστικά στοχευμένες θεραπείες όπως τα Διφωσφονικά και η Δενοσουμάμπη.

II. Πολλές από τις ουσίες που χρησιμοποιούνται για θεραπεία, επηρεάζουν τις αναπαραγωγικές ορμόνες, τις τόσο καθοριστικές για την οστική υγεία και την φυσιολογική λειτουργία της οστικής ανακατασκευής. Η ενδοκρινολογική απορρύθμιση που προκύπτει, προάγει την οστική απώλεια και τον αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και καταγμάτων με αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του όλο και αυξανόμενου αριθμού μακροχρονίως επιβιωσάντων καρκινοπαθών ασθενών.

III. Το οστικό μυελικό μικροπεριβάλλον επίσης εμπλέκεται στην οστική διαδικασία και αρχίζουν να παρουσιάζονται δεδομένα που δείχνουν πως το οστό μπορεί να λειτουργήσει δυνητικά ως πεδίο πρόληψης των μεταστάσεων.

Καταληκτικά και αφού έχουμε εξετάσει πολλές πτυχές του θέματος, και στα προηγούμενα κεφάλαια, θα τονίσουμε μόνο, για άλλη μια φορά, πως κάποια από τα βασανιστικά προβλήματα των ασθενών μας μπορούν πραγματικά να ελαχιστοποιηθούν με την εξασφάλιση της όσο το δυνατόν καλλίτερης οδοντοστοματολογικής υγείας προτού ξεκινήσουν τις πολύ σοβαρές θεραπευτικές αγωγές για την αντιμετώπιση της κύριας νόσου, οι επιπτώσεις της οποίας περιπλέκουν πολύ την επίτευξη ενός επιπέδου υγείας που αν εξασφαλίσαμε σε πρωθύστερη χρονική περίοδο, θα ήταν πολύ απλή και ανώδυνη η όλη διαδικασία.

Επίσης τα πρωτόκολλα οδοντιατρικής περίθαλψης ασθενών με νεοπλασματικές ασθένειες έχουν εξελιχθεί πολύ οργανωμένα και τεκμηριωμένα και οι ασθενείς πρέπει να προτρέπονται από όλη την ιατρική ομάδα φροντίδας να αναζητούν στοματική φροντίδα που μόνο όφελος μπορεί να τους προσφέρει και στην γενική τους υγεία και στην ποιότητα της ζωής τους (465).

6.8. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ

Ο Εγκέφαλος που «κυβερνά» αν όχι όλες, τις περισσότερες λειτουργίες της Φυσιολογίας του ανθρώπινου σώματος, όπως είναι εδώ και καιρό, γνωστό, συμβάλλει και στην οστική φυσιολογία μέσω πολλών βιολογικών μονοπατιών αλλά παράλληλα επηρεάζεται και από το οστό, από το οποίο (όπως και από άλλα όργανα), λαμβάνει πληροφορίες. Μια δεκαετία περίπου πριν, η ομάδα του Karsenty έδειξε πως η Οστεοκαλσίνη (η δεύτερη μετά το κολλαγόνο τύπου I, πρωτεΐνη του σώματος) συμπεριφέρεται ως ορμόνη κινητοποιώντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, αντιπνεκτίνης από τα λιποκύτταρα, συμμετέχει στον μυϊκό και αναπαραγωγικό μεταβολισμό αλλά και παράλληλα συσχετίζεται με την ανάπτυξη του ιππόκαμπου και την γνωσιακή λειτουργία και συμπεριφορά (466).

Μεγάλη ερευνητική δραστηριότητα παρατηρείται σε αυτόν τον άξονα Νευρικού Συστήματος και Οστού καθώς όλο και αυξανόμενες μελέτες διερευνούν τον σπουδαίο ρόλο των νευροσυσχετιζόμενων σημάτων στον οστικό μεταβολισμό. Νευροπεπτίδια, αδρενεργικοί/ γλουταμινεργικοί/ σεροτονινεργικοί/ντοπαμινεργικοί αλλά και κινητικοί

υποδοχείς έχουν περιγράψει στους οστεοβλάστες. Γενικά, ως πολυπαραγοντική διαδικασία, η ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού περιλαμβάνει στους περιβαλλοντικούς παράγοντες την κίνηση και την μηχανική παράμετρο της οστικής ανάπτυξης, η οποία κατά πολύ εξαρτάται από την νεύρωση και το νευρικό σύστημα.

Η νεύρωση των οστών ακολουθεί τον κανόνα του Hilton (299) όπου περιγράφει την γεωγραφία της συσχετιζόμενης με το μυοσκελετικό σύστημα, ανατομίας αλλά και φυσιολογίας καθώς έχουνε βρεθεί αρκετά Νευροπεπτίδια που συμμετέχουν στον οστικό μεταβολισμό με κυρίαρχα τα *CGRP*-πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (Calcitonin-Gene Related Peptide) και *VIP*-αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (Vasoactive Intestinal Peptide) καθώς και την *Ουσία P* (Substance P, SP). Τα *CGRP* και *VIP* επιδρούν θετικά στη οστεοβλαστική δραστηριότητα και αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση έχοντας μ' αυτόν τον τρόπο, αναβολική δράση στην οστική αναδιαμόρφωση, ενώ η *SP* μάλλον καταβολική δράση, σε συνάρτηση με την συγκέντρωσή της (467).

Η περίπλοκη διαδικασία του νευρικού ελέγχου του οστικού μεταβολισμού, ιδιαίτερος μετά από τραυματισμό των περιφερικών νευρών, αποδεικνύεται και πάλι, αυξάνοντας την ευθραυστότητα των οστών αλλά και την ανάπτυξη εκφυλιστικών οστικών αλλοιώσεων. Παρενθετικά, το ίδιο το θέμα της αποκατάστασης και αναγέννησης των περιφερικών νευρών αποτελεί μια πρόκληση (468) που συχνά λόγω σύνθετου τραύματος καλείται η ιατρική ομάδα να διαχειριστεί παράλληλα με τις ορθοπαιδικές προκλήσεις.

Η Κλινική Χεριού – Μικροχειρουργική Άνω Άκρου του ΚΑΤ, έχει με ένα εξαιρετικό έργο, συμβάλει στην επιτυχή αντιμετώπιση τέτοιων περιπλοκών περιστατικών¹⁰⁷. Από μια άλλη γωνία εξέτασης, ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (Nerve Growth Factor, NGF) ο τόσο απαραίτητος για την ανάπτυξη και για τη διατήρηση των περιφερικών αισθητικών και μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρών, είναι επίσης παρών στην διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων στη δημιουργία πόρου κι έχει την ικανότητά του να ενεργοποιεί την επαγωγή οστεοβλαστικών κυττάρων αλλά και να διαμορφώνει τη σταδιακή αλληλεπίδραση μεταξύ οστικών κυττάρων και νευρώνων.

Σε κλινικό επίπεδο, τώρα, καταρχάς ήδη αναλύσαμε τα περί νευρομυϊκού συντονισμού, τα περί Ζάλης στην ενότητα της Ωτολογίας καθώς και άλλα ζητήματα που προφανώς ενέχουν

¹⁰⁷ www.kat-hosp.gr/kliniki-xeriou-mikroxeirurgiki-anw-akrou

και τη νευρολογική παράμετρο. Επίσης στο 5^ο κεφάλαιο είδαμε πως η, διαφόρων τύπων, φαρμακευτική αγωγή για ζητήματα νευρολογικά (αντισπασμωδικά λ.χ.) μπορεί να επηρεάσει τον οστικό μεταβολισμό ή την μυοσκελετική αρτιότητα. Επίσης παράγοντες σε αυτήν την εξίσωση αποτελούν η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών καθώς και η αδυναμία συγκέντρωσης, η βραχεία μνήμη, η έλλειψη ισορροπίας, προσοχής και προσανατολισμού στο χώρο.

Αν και μέχρι πριν λίγους αιώνες ήταν αδύνατο να γίνει πιστευτό πως ένας σωματικός ιστός, ο εγκέφαλος συσχετιζόταν με την σκέψη και το συναίσθημα, σήμερα γνωρίζουμε πως τα 86 δισεκατομμύρια νευρώνες και τα τρισεκατομμύρια των νευρωνικών κυκλωμάτων καθορίζουν όχι μόνο χρόνιες νοητικές ασθένειες, εθισμούς ή κινητικά προβλήματα, αλλά και την αλληλεπίδραση με τον οστικό μεταβολισμό. Ο Florent Eleftheriou (469), σε πρόσφατο σφαιρικό άρθρο του, το 2018, αναλύει εξαιρετικά τους τρόπους συσχετισμού του σκελετού με το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ), Συμπαθητικό και Παρασυμπαθητικό, σε πάρα πολλά επίπεδα από την εμβρυική οστική ανάπτυξη σε μια πληθώρα θεμάτων που περιλαμβάνουν και κλινικούς συσχετισμούς όπου το ΑΝΣ που, όπως προκύπτει, κατέχει ρόλους κλειδί σε έναν όλο και αυξανόμενο αριθμό σύνθετων δυσλειτουργιών. Αυτές περιλαμβάνουν αγχώδεις διαταραχές, χρόνια κόπωση, σύνδρομο πόνου` κάποια από τα οποία σχετίζονται με οστικές διαταραχές ενώ καταλήγοντας, αναφέρει πως «..οι ανακαλύψεις της έως τώρα έρευνας, έχουν φέρει και θα συνεχίσουν να φέρνουν ένα εξαιρετικά πλούσιο σύνολο δεδομένων που θα επιτρέψουν στους επιστήμονες να εξελίσσουν νέες υποθέσεις και να κατανοήσουν καλύτερα την φυσιολογία και τους τρόπους αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων, κυττάρων και ιστών, συμπεριλαμβανομένης της απροσδόκητης διάδρασης μεταξύ ΑΝΣ και σκελετού (470). Αναφέρει επίσης, πως μετά την ανακάλυψη του ρόλου της λεπτίνης ως ρυθμιστή της οστικής ανακατασκευής και η δραστηριοποίηση του ΑΝΣ μέσα στον σκελετό μετατρέπεται από μια αναφορά ιστολογικής πληροφορίας, σε μηχανισμούς όπου οι νευρώνες του ΚΝΣ επικοινωνούν με τα κύτταρα του οστικού μικροπεριβάλλοντος και ρυθμίζουν την οστική ομοιόσταση, σε μια πολυδιάστατη συσχέτιση με το Συμπαθητικό, το Παρασυμπαθητικό και τους κινητικούς νευρώνες.

Εξάλλου, σήμερα πια είναι γνωστός και ο ρόλος του νευροδιαβιβαστή Σεροτονίνη, στον οστικό μεταβολισμό όπου ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και την απόπτωση των οστεοκλαστών και των οστεοβλαστών επηρεάζοντας έτσι την οστική μάζα ενώ ήταν ήδη γνωστή για τον ρόλο της στην ρύθμιση του ύπνου, της όρεξης, του συναισθήματος καθώς και στην λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα, την αιμόσταση και

το καρδιαγγειακό σύστημα. Σημαντικό ρόλο παίζει επίσης και κατά την εμβρυογένεση, από τις πρώτες μέρες της εμβρυϊκής ζωής όπου επηρεάζει την κρανιοπροσωπική ανάπτυξη. Σε περιπτώσεις επηρεασμού της κίνησης και του νευρομυϊκού συντονισμού είναι προφανές πως μπορεί να έχω επιπτώσεις στον αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων (Parkinson's Disease) αλλά παράλληλα ένα άλλο επίπεδο νέας γνώσης εξετάζεται σήμερα η δυνατότητα «οστεοδεκτικότητας» των οστικών εμφυτευμάτων (osseoperception), όπως είδαμε στο 5^ο κεφάλαιο.

Στον τομέα της νευρολογίας θα μπορούσαμε ίσως να εντάξουμε πέρα από την, διαφόρων τύπων, φαρμακευτική αγωγή που στοχεύει στην καθαυτού διαχείριση των νευρολογικών ασθενειών και εκείνα τα φάρμακα με παυσίπονη δράση που όπως ήδη είδαμε, επίσης επηρεάζουν την οστική βιολογία. Σε αυτόν τον τομέα του πόνου κι ευρύτερα, στα σύνθετα θέματα υγείας, υπάρχουν διάφορες «εναλλακτικές» ή μη «κοινά αποδεκτές» θεωρήσεις, όχι πάντα τεκμηριωμένες αλλά σποραδικά, με αρκετά ενδιαφέροντα στοιχεία.

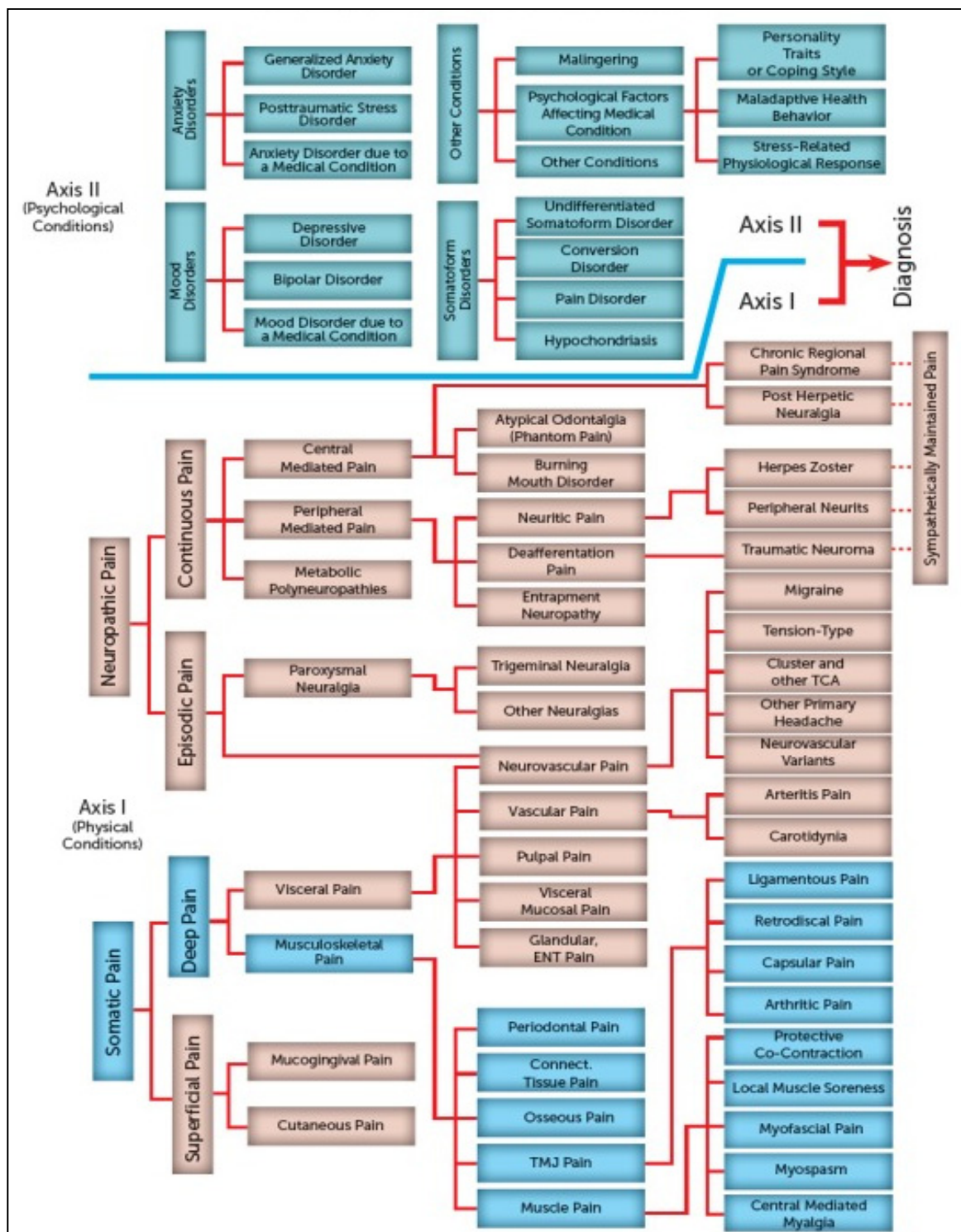
Το Νευρο-Ορθοπαιδικό Ινστιτούτο (Neuro Orthopaedic Institute, NOI), λ.χ. υποστηρίζει το Βιο-ψυχοκοινωνικό (Biopsychosocialism) μοντέλο υγείας, αντιτάσσοντάς το στην «Βιοϊατρική» θεώρηση (Biomedicalism). Το θέμα του πόνου ιδιαίτερα, συνοδεύει μια δαιδαλώδη διαγνωστική διαδικασία όπως φαίνεται στην σχηματική αναπαράσταση στην **Εικόνα 35**, όπου από τον Jeffrey Okeson (471) δίδεται ο Χάρτης Πορείας στην αποσαφήνιση της πηγής και της φύσης του στοματοπροσωπικού πόνου (ΣΠ), που καλύπτει τα τρία μεγάλα πεδία του πόνου, γενικά δηλαδή του σωματικού, του νευροπαθητικού και του πόνου που συνδέεται με ψυχολογικές νοσολογικές οντότητες.

6.9. ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ

Όπως και η Νευρολογία, έτσι και η Ψυχιατρική και η Ψυχολογία ασχολούνται με ζητήματα των οποίων η εμπλοκή στην μυοσκελετική υγεία, χωρίς να είναι πάντα προφανής, εντούτοις καλύπτουν πολύ ενδιαφέροντες τομείς (**Εικόνα 35**).

Οι ψυχικές διαταραχές επηρεάζουν περισσότερο από 15% των ενηλίκων στον Δυτικό κόσμο και τα αντίστοιχα φάρμακα βρίσκονται ανάμεσα σε εκείνα με την υψηλότερη συχνότητα συνταγογράφησης (472). Κι ενώ η χρήση τους (ιδιαίτερα των αντιψυχωτικών) επεκτείνεται πολύ πέρα από τις ενδείξεις τους (off label) ακόμη και σε παιδιά και ηλικιωμένους, οι γνωστές ανεπιθύμητες δράσεις τους του κινδύνου παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, διαβήτη τύπου 2 διευρύνονται πια και με τον κίνδυνο της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων. Τα

κατάγματα αυτά φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα και κεντρικών διεργασιών αλλά και απευθείας επιδράσεων πάνω στον οστικό μεταβολισμό.



Εικόνα 35. Ο διαγνωστικός «Χάρτης Πορείας» (road map) του ΣΠ πόνου του Okeson (471).

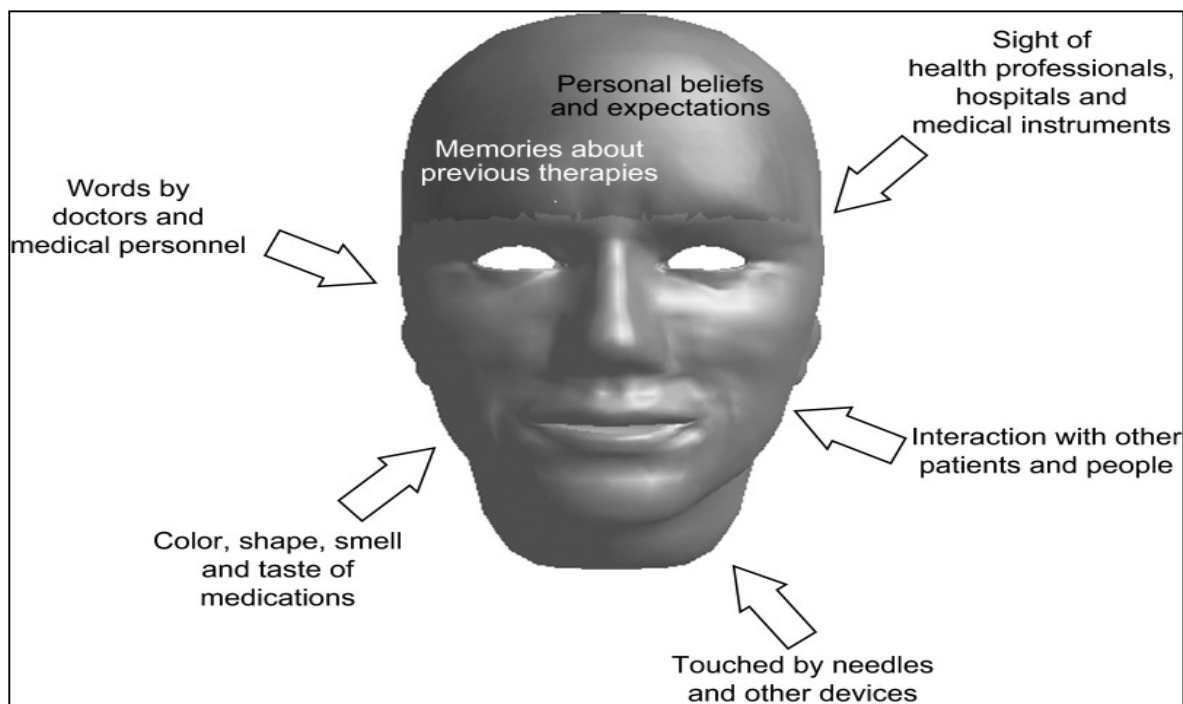
Επίσης, έχει βρεθεί πως η επίπτωση των οδοντοστοματικών προβλημάτων είναι μεγαλύτερη στους πάσχοντες από ψυχικά νοσήματα, λόγω της περιπλοκότητας του να έχουν

ικανοποιητική οδοντιατρική περίθαλψη και στοματική υγιεινή από την μια και από την άλλη λόγω των παρενεργειών της φαρμακευτικής τους αγωγής (ΦΑ), που επηρεάζει την σιελόρροια αλλά και το στοματικό επιθήλιο. Αλλά και η δυσλειτουργία της ΚΓΔ έχει συνδεθεί με την σχιζοφρένεια (473). Ως προς την ΦΑ, είδαμε ήδη πως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τα αντισπασμωδικά (αν και δεν διαθέτουν ακόμη τεκμηρίωση για την επίδρασή τους στην οστεοενσωμάτωση) αλλά και οι εκλεκτικοί αναστολείς της Σεροτονίνης (SSRIs) που χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά σε κάποιους ασθενείς, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας εμφυτευμάτων σε επίπεδο μηχανικής φόρτισης ενώ ιδιαίτερα, τα ψυχοτρόπα φάρμακα (υπναγωγά, βενζοδιαζεπίνες, αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά, αντισπασμωδικά) έχουν συσχετιστεί ισχυρά με τον κίνδυνο για πτώση.

Είναι σαφές λοιπόν ο ευεργετικός ρόλος που μπορεί να έχουν οι ειδικότητες αυτές στο να ενημερώσουν όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα και να προτρέψουν τους ασθενείς τους στην πρόληψη και την εξασφάλιση της στοματικής υγείας, ώστε να μην προστεθεί άλλο ένα βασανιστικό πρόβλημα στην πορεία της ζωής τους. Ο μεγάλος παράγοντας του Stress, έχει μελετηθεί επίσης και ως προς την σχέση του με την οστική υγεία σε τρεις άξονες (κοινών παραγόντων και αμφίδρομων επιδράσεων). Έτσι αν και η ΟΠ και το άγχος επέρχονται μέσω διαφορετικών βιοχημικών διαδικασιών, πιθανολογείται πως υπάρχουν αρκετοί κοινοί μηχανισμοί. Επιπλέον οι φαρμακευτική αγωγή των δυο καταστάσεων μπορεί να αλληλεπιδρά και αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στον σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής. Έχει επίσης μελετηθεί πως η ίδια η ΟΠ ως νόσος κλονίζει την ψυχική υγεία με πάρα πολλούς τρόπους που περιλαμβάνουν το αίσθημα της αποτυχίας, της ματαίωσης, της χαμηλής αυτοεκτίμησης, της αποφυγής κοινωνικών ή σωματικών δραστηριοτήτων με συνέπεια καταθλιπτικές διαταραχές κι ένα πλήθος άλλων διασυνδέσεων που ίσως μας διαφεύγουν σε μια επιφανειακή ανάγνωση.

Όλα αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο και σε έναν άλλον τομέα που εμπίπτει στα πλαίσια της ψυχολογίας και μάλιστα αφορά σε όλες τις ειδικότητες καθώς η Επικοινωνία των ασθενών με τους γιατρούς τους και των γιατρών με τους ασθενείς τους, παίζει κομβικό ρόλο σε όλα όσα αγωνιζόμαστε ως επιστήμονες και ως κλινικοί να προσφέρουμε στο κοινωνικό σύνολο (**Εικόνα 36**). Έτσι, οι έννοιες του Placebo αλλά και του Nocebo έχουν έναν από τους κεντρικούς ρόλους στην εξέλιξη της ασθένειας και της θεραπείας της και αυτό θα πρέπει να το εξετάζουμε ως ένα από τα στοιχεία που αξιολογούμε στην επιλογή της στρατηγικής προσέγγισης των ασθενών μας (474, 475).

Η Εσυναίσθηση (Empathy) (476) στα πλαίσια ίσως του νέου όρου Affectome (477) θα μας βοηθήσει να καλλιεργήσουμε την ικανότητα της επικοινωνίας με τον ασθενή μας, ιδιαίτερα στις πολύ δύσκολες εργασιακές συνθήκες ενός νοσοκομειακού χώρου αλλά και στο περιβάλλον του ιδιωτικού ιατρείου που έχει τις δικές του ιδιαιτερότητες και ισορροπίες.



Εικόνα 36. Ανεξαρτήτως της φύσεως της πάθησης του ασθενούς μας, όλοι οι απεικονιζόμενοι παράγοντες συμβάλλουν στην πορεία του (478).

6.10. ΚΟΙΝΩΝΙΟΛΟΓΙΑ

Σε συνέχεια των όσων συζητήσαμε στο τομέα της ψυχολογίας και καθώς ο άνθρωπος είναι κοινωνικό ον, η δομή της περιβάλλουσας τον καθένα μας, κοινωνίας είναι σημαντικός παράγοντας της ζωής μας, της πορείας και της υγείας μας. Οι συνθήκες διαβίωσης ενός ατόμου και κυρίως το εάν διαμένει σε μια οικογενειακή εστία ή ένα δομημένο χώρο «φιλοξενίας» και «φροντίδας» αποτελεί εδώ και πολλά χρόνια σημαντική συνιστώσα στην έρευνα θεμάτων υγείας. Ας μην ξεχνούμε πως οι ασθενείς μας συχνά έχουν μάθει να μας «κοιτούν» με τις αγωνίες και ίσως «προκαταλήψεις» που τους καλλιεργούνται ακόμη και από υπευθύνους φορείς, στην προσπάθειά τους να έρχονται προετοιμασμένοι για να «εξασφαλίσουν» μια καλή «αντιμετώπιση» (Εικόνα 37) (479). Η αξία του ευρύτερου κοινωνικού και του στενότερου προσωπικού και οικογενειακού περιβάλλοντος αποδείχτηκε με τρόπο (έως πρόσφατα) αδιανόητο, μετά τα γεγονότα της αρχής του 2020 και την ασθένεια

Covid-19 που διαμόρφωσε με αστραπιαίο τρόπο νέες κοινωνικές συνθήκες σε παγκόσμια κλίμακα.

TALKING WITH YOUR DOCTOR
[TIPS FOR SENIORS]

You only have **18 seconds** - that's the average time a doctor waits before interrupting a patient.

As a patient, it is important you are able to **obtain, communicate, process, and understand** basic health information.

TIPS

Be prepared for your visit:

- ✓ Make a list of concerns in order of their importance to you.
- ✓ Write down all your medications, vitamins, and supplements.
- ✓ Note all health and life changes since your last visit.

Use these tips, and learn more about talking with your doctor at www.nia.nih.gov/doc-patient-communication.

NIH National Institute on Aging

Εικόνα 37. Συχνά οι ασθενείς μας προσέρχονται σε εμάς ,με μηνύματα που ίσως είναι λάθος και δυσχεραίνουν την επικοινωνία, ακόμη και από επίσημους φορείς¹⁰⁸.

¹⁰⁸ <https://www.nia.nih.gov/health/doctor-patient-communication>

Γενικά το επίπεδο «Ευτυχίας» ενός ατόμου όπως καθορίζεται από πολλές συνθήκες αντικειμενικές οικονομικές, πολιτικές, μικροκοινωνίας ή ευρύτερης κοινωνίας ακόμη και την ικανοποίησή του για την χώρα στην οποία διαμένει διαμορφώνει και την υποκειμενική αίσθηση του «καλού επιπέδου» διαβίωσης (SWB/subjective well-Being) (480, 481). Όσο δύσκολο και αν είναι να οριστεί η «Ευτυχία» γίνονται προσπάθειες να αναλυθεί σε μεγέθη μετρήσιμα από την Έρευνα και να κωδικοποιηθεί...προσπάθεια που όλοι ελπίζουμε να έχει «ευτυχή κατάληξη» (482). Ο Έλληνας Νικόλαος Χρηστάκης μας διαφωτίζει με το εξαιρετικό του έργο, στο Human Nature Lab του Πανεπιστημίου Harvard , επί του θέματος¹⁰⁹. Εκεί συμμετέχει και το The Human Affectome Project (2016-2020) που φιλοδοξεί να «από- κωδικοποιήσει» το σύνολο των αισθημάτων και συναισθημάτων της ανθρώπινης ύπαρξης¹¹⁰.

Το σίγουρο είναι πως η Οξυτοκίνη, η ορμόνη της «Ευτυχίας» που συσχετίζεται με την οικογενειακή και συναισθηματική κατάσταση ενός ατόμου, καθορίζει (με την βασοπρεσίνη) την αντίδραση του οργανισμού σε τραυματικές καταστάσεις όπως η επούλωση των πληγών αλλά ρυθμίζει και την βιολογική συμπεριφορά του οργανισμού σε ασθένειες (λ.χ. Διαβήτη τύπου 2) και βεβαίως συσχετίζεται και με τον οστικό μεταβολισμό (483, 484). Και φυσικά η φαρμακευτική βιομηχανία έχει εκμεταλλευτεί στο έπακρο, τις ελλείψεις του αχανούς πια κοινωνικού ιστού που δεν ευνοεί την επικοινωνία και την ανάπτυξη ενός δικού μας μικροπεριβάλλοντος που θα μας «παρέχει» φυσικά την Οξυτοκίνη που όλοι συναισθηματικά και βιολογικά χρειαζόμαστε, πέραν από την καθοριστική επιρροή του κοινωνικοοικονομικού περιγύρου, του οποίου οι διαδοχικές «κρίσεις» αφήνουν ανεξίτηλα ψυχοσωματικά σημάδια στην πορεία μας (485).

6.11. ΦΥΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ, ΑΘΛΗΤΙΑΤΡΙΚΗ, ΦΥΣΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Έχοντας ήδη αναφερθεί αρκετά αναλυτικά (κυρίως στο 3^ο κεφάλαιο) στις μυοσκελετικές σχέσεις αλληλεξάρτησης, είναι προφανές πως οι τρεις αυτοί κλάδοι οφείλουν να λειτουργούν συγκεράζοντας την σχετική διαθέσιμη γνώση προς την μέγιστη αξιοποίηση της προσφοράς τους στα άτομα των οποίων την ευθύνη αναλαμβάνουν. Συνοπτικά λοιπόν, η κρανιοπροσωπική περιοχή με το ευρύτατο μυο-οστικό της σύνολο (σε αλληλεξάρτηση με τον υπόλοιπο σκελετό, σε πολλά επίπεδα μεταβολικά, λειτουργικά ή νοσολογικών κοινών οντοτήτων) αλληλεπιδρά με την καλή φυσική κατάσταση και τις αθλητικές επιδόσεις αλλά

¹⁰⁹ <http://humannaturelab.net/>

¹¹⁰ <https://www.researchgate.net/project/The-Human-Affectome-Project-2016-2020>

έχει και πολλά πλεονεκτήματα να αντλήσει από τις προόδους της Φυσιοθεραπευτικής ειδικότητας η οποία ως παραϊατρικός κλάδος επικεντρώνεται στον θεραπευτικό και προληπτικό χειρισμό ανισορροπιών του νεύρο-μυϊκού-σκελετικού άξονα γενετικής ή άλλης παθολογικής προέλευσης.

Υιοθετώντας την μεταφορά «κονσέρτο βιολογίας και βιομηχανικής» από άρθρο για χειρουργικές προσεγγίσεις στην περιοχή (486), θα μπορούσαμε με βεβαιότητα να πούμε πως η φυσιολογική προσέγγιση των τριών αυτών ειδικοτήτων συμβάλει σίγουρα στην «αρμονία» του κρανιοπροσωπικού συνόλου. Το πεδίο ευρύτατο και τα ερωτηματικά πολλά στην οπτική του εάν λ.χ. τα μυϊκά υποσύνολα της περιοχής είναι επιδεκτικά εκγύμνασης (face yoga, face pilates, antiageing face exercises) πέραν των ασκήσεων που δίνουμε στους ασθενείς μας για υποβοήθηση της θεραπείας των δυσλειτουργιών της ΚΓΔ και εάν όντως μπορούν να συμβάλουν στην «αρτιότερη» έκφραση και εικόνα μας αλλά και στην «ενίσχυση» του οστικού μας μεταβολισμού και διατήρηση της οστικής μας υγείας (487).

6.12. ΑΕΡΟΔΙΑΣΤΗΜΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Ο όρος Αεροδιαστημική Ιατρική, όπως βρίσκεται σε ελληνικές σχετικές αρμόδιες πηγές περιλαμβάνει πολλούς συναφείς όρους της αγγλικής ορολογίας που αναφέρονται στις πτυχές της Ιατρικής Επιστήμης που μελετούν τις ιδιαίτερες επιπτώσεις που έχουν στον ανθρώπινο οργανισμό, καταστάσεις που αφορούν στην έλλειψη βαρύτητας, στην ανάπτυξη μεγάλων ταχυτήτων, στην έλλειψη δυνατότητας κίνησης αλλά και στο ίδιο το διάστημα ως περιβάλλον διαβίωσης. Πέρα από το γεγονός πως η Ορθοπαιδική ως ειδικότητα ήταν εκείνη που φρόντιζε τα «θύματα» των πτώσεων από τις πρώτες αυτοσχέδιες «χειροποίητες» απόπειρες πτήσης, στην σύγχρονη εποχή επικεντρώνεται σε θέματα τροποποίησης του μυοσκελετικού μεταβολισμού «διδάσκοντας» και «διδασκόμενη» σε αυτόν τον καινούριο υπέρ του πλανήτη μας, κόσμο (**Εικόνα 38**).

Η Ιστορία της Αεροδιαστημικής Ιατρικής και Οδοντιατρικής είναι συναρπαστική όπως και οι πληροφορίες που αντλούμε για πολλές από τις υπόλοιπες ειδικότητες (488, 489). Πατέρας της Ιατρικής της Αεροπλοΐας, θεωρείται ο Paul Bert (1833–1886) (**Εικόνα 39**), ένας χαμογελαστός ευφυής άνθρωπος που ξεκίνησε με σπουδές Νομικής, κατόπιν Φυσιολογίας για να γίνει από τους πιο λαμπρούς μαθητές του εξαιρετικού Claude Bernard, συγγραφέα του «Εισαγωγή στην Μελέτη της Πειραματικής Ιατρικής» το 1865 και εισηγητή της Ιατρικής βασισμένης σε αποδείξεις. Η διερεύνηση αυτού του πεδίου, περιλαμβάνει πολύ

ενδιαφέροντα ζητήματα όπως λ.χ. όπως η επίδραση προσομοίωσης συνθηκών έλλειψης βαρύτητας στην στοματική υγεία (490) και πολλά άλλα¹¹¹.



Εικόνα 38. Ut secure volent ('That they may fly free from care'). Ο Ίκαρος στο κέντρο του σήματος της Βρετανικής Υπηρεσίας Αεροδιαστημικής Ιατρικής¹¹².



Εικόνα 39. Paul Bert (1833–1886)¹¹³.

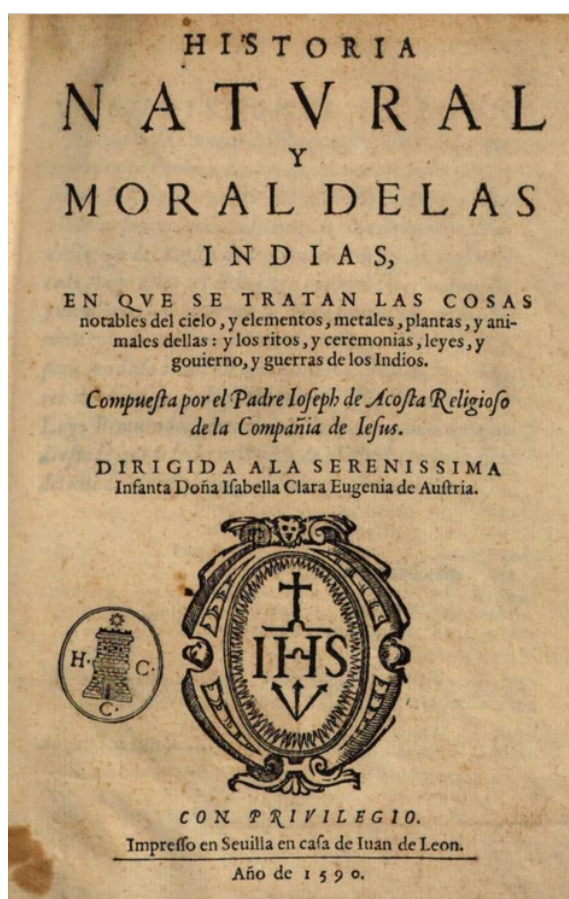
¹¹¹ <https://goflightmedicine.com/aerospace-medicine/history-of-flight-medicine/>

¹¹² https://en.wikipedia.org/wiki/RAF_Centre_of_Aviation_Medicine

¹¹³ https://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Bert

6.13. ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΑΙΩΝ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΣΥΝΘΗΚΩΝ

Έχοντας, στην προηγούμενη ενότητα, «ταξιδέψει» στιγμιαία με τα φτερά της Αεροναυτικής Ιατρικής και πατώντας πάλι στην Γη μας, διαπιστώνουμε πως ακόμη και πάνω στο πλανήτη μας η Ιατρική αντιμετωπίζει τις ιδιαιτερότητες των ακραίων περιβαλλοντικών συνθηκών που διαχειρίζεται ως ξεχωριστός κλάδος (Extreme Conditions Medicine)¹¹⁴. Πολύ πριν από τις πρώτες απόπειρες του ανθρώπου να ξεφύγει από το επίπεδο της Γης με αερόστατα, η μόνη ίσως εμπειρία προσομοίωσης των συνθηκών μακριά από το επίπεδο της Γης, θα μπορούσε να θεωρηθεί η παρατήρηση του Ισπανού ιερέα Father Jose de Acosta, το 1590, στο βιβλίο του *Historia natural y moral de las Indias* για το φαινόμενο πιθανότατα Υποξείας στους βοσκούς και τα ζώα τους όταν ανέβαιναν στις Άνδεις (Εικόνα 40).



Εικόνα 40. *Historia Natural y Moral de las Indias* (Father Acosta)¹¹⁵.

Πολλά τα μαθήματα που μπορεί να πάρουμε μελετώντας την Ιατρική άσκηση σε ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες και πολλοί οι ερευνητικοί συλλογισμοί που μπορούν να διερευνηθούν, όπως:

¹¹⁴ <https://worldextrememedicine.com/>

¹¹⁵ <https://goflightmedicine.com/aerospace-medicine/history-of-flight-medicine/>

- Οι επιπτώσεις της κοινωνικής απομόνωσης στην υγείας.
- Σε έλλειψη ηλιοφάνειας αλλά με διατροφή πλούσια σε βιταμίνης D, πώς διαμορφώνονται τα επίπεδα της βιταμίνης D, στον οργανισμό;
- Υπάρχει εποχική διαφοροποίηση της συχνότητας βρυγμού (491);
- Σε χώρες με ψυχρά κλίματα και «κλειστή» εκφορά του λόγου, υπάρχουν διαφορές στην συχνότητα βρυγμού και συνακόλουθα της οστικής κρανιοπροσωπικής πυκνότητας (492);
- Είναι η έκθεση σε ψύχος ή σε θερμά λουτρά, τρόπος να βελτιστοποιούμε τη οστική υγεία (493);

Τρομερά ενδιαφέροντα ζητήματα, τα συμπεράσματα των οποίων μπορούν να μεταφερθούν και σε κανονικές συνθήκες, εάν κάτι τέτοιο μπορεί να υφίσταται πια ως έννοια στον πλανήτη μας. Ας συνεχίσουμε με την επιγραμματική αναφορά άλλων ειδικοτήτων και τομέων, που έχουμε σποραδικά αναφέρει σε πάρα πολλά σημεία στην έως τώρα, απόπειρα χαρτογράφησης του δαιδαλώδους συνόλου των αλληλεπιδράσεων της ορθοπαιδικής, των ΜΝΟ και της υγείας της κρανιοπροσωπικής περιοχής και έχει προκύψει αυτονότητα και με σαφήνεια πως έχουν ισχυρό λόγο στην διαχείριση των συσχετιζομένων προληπτικών και θεραπευτικών ζητημάτων.

6.14. ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ

Έχοντας αναλύσει τον ρόλο του Μικροβιώματος, έντονο ενδιαφέρον υπάρχει για το πώς μπορούμε να «επανασχεδιάσουμε» το μικροβίωμά μας μέσω της Διατροφής και είχε διοργανωθεί τριήμερο συνέριο τον Μάιο του 2020, στις ΗΠΑ, το οποίο όμως αναβλήθηκε για το Νοέμβριο του 2021. Ο ρόλος της Μεσογειακής Διατροφής σε σχέση με την οστική υγεία αλλά και την οστεοαρθρίτιδα έχει διερευνηθεί εκτενώς όπως και άλλων φυσικών στοιχείων και συμπληρωμάτων διατροφής με ιδιαίτερα ενδιαφέροντα στοιχεία να παρουσιάζονται για το Ασβέστιο και την Βιταμίνη D στην σχετική Μονογραφία τους ΕΛΙΟΣ, το 2019¹¹⁶. Οι Διαιτολόγοι οφείλουν να έχουν υπ'όψιν τους την γενική αλλά και ειδική εικόνα της μυοσκελετικής και μεταβολικής υγείας (λ.χ. ρόλος σκληρής ή μαλακής τροφής) (494).

¹¹⁶ https://www.heliost.gr/images/ESWTERIKOTEXT/MONOGRAFIA_22COVER.pdf

6.15. ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ, ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ, ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Παράλληλα με τα άλλα πεδία συσχέτισής τους, προσφέρουν και τα εξεταστικά όπλα, τα απαραίτητα τόσο στην διάγνωση όσο και στην παρακολούθηση της πορείας των νόσων ή των αποτελεσμάτων της θεραπευτικής τους διαχείρισης (495).

6.16. ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Έχει αναλυθεί ο ρόλος τους στην εκτενή μελέτη της δομής και της λειτουργίας των γονιδίων και στο επόμενο κεφάλαιο θα αναφερθεί ο ρόλος που ελπίζουμε να έχουν στο μέλλον.

6.17. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ & ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΕΣ

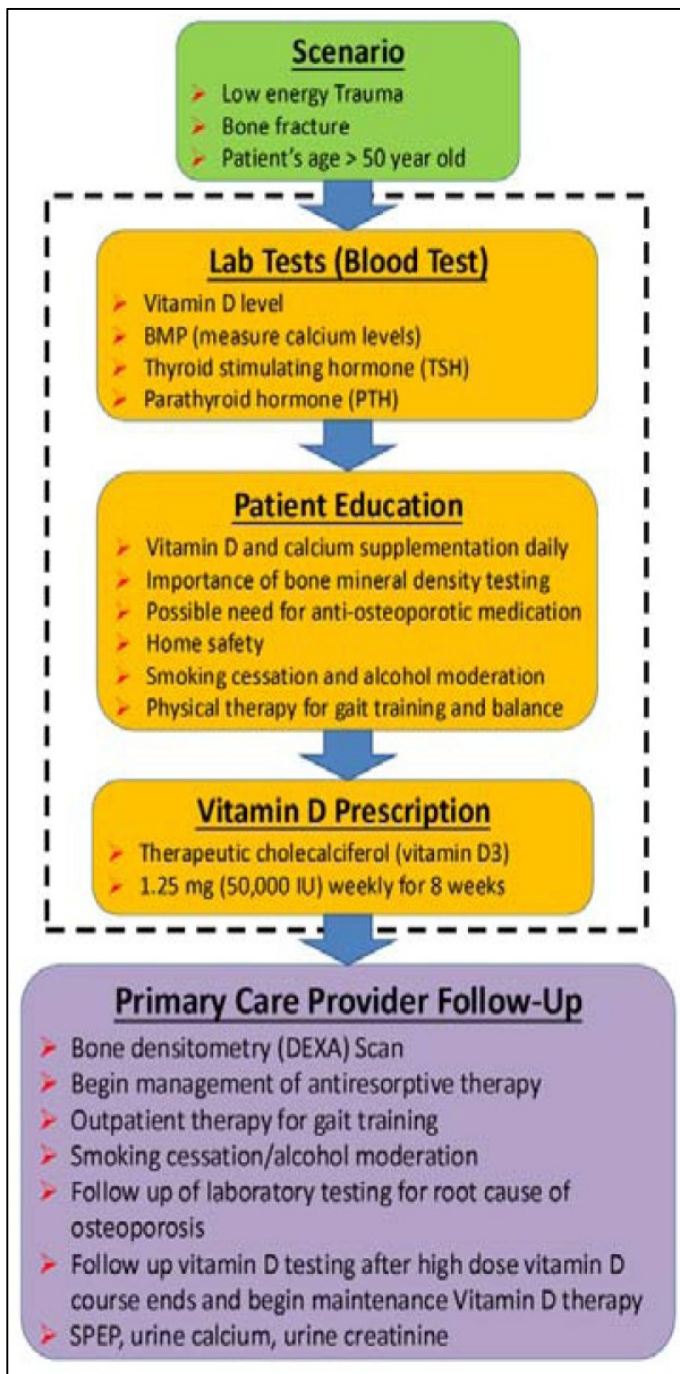
Σημαντικό όπλο μας, οι συνεχείς αναπτυσσόμενες σε τεχνολογική και επιστημονική υποδομή, εξελίξεις που μας εφοδιάζουν με πληροφορίες πολύτιμες για την διάγνωση και την χάραξη της θεραπευτικής μας στρατηγικής. Αυτονόητα η Οδοντιατρική, η Ενδοκρινολογία, η Γυναικολογία, η Παιδιατρική, η Αναισθησιολογία, η Φαρμακολογία οφείλουν να έχουν στο σκεπτικό τους, όλες τις παραμέτρους της οστικής υγείας, ιδιαίτερα όταν φροντίζουν ασυμπτωματικούς «φαινομενικά» ασθενείς και πρέπει να έχουν υψηλό βαθμό ευαισθησίας σε υποκείμενα πιθανά προβλήματα.

6.18. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Ακόμη και η απλή καταγραφή και παράθεση των ιατρικών κι ενός ευρέος φάσματος άλλων ειδικοτήτων και κλάδων που εμπλέκονται σε θέματα μυοσκελετικής υγείας καθώς και η ανάγκη σχεδιασμού στρατηγικής της διαδραστικής τους σχέσης και της δυνατότητας της μεταξύ τους επικοινωνίας και συνεργασίας, καταδεικνύει ως ευφυή και σκόπιμη, την ανάπτυξη πρωτοκόλλων για όλα τα στάδια ηλικιών και κατάστασης υγείας (από Πρόληψη έως Θεραπεία και μετέπειτα παρακολούθηση-follow up) σε όλους τους τύπους μονάδων Περίθαλψης (οργανωμένες νοσοκομειακές μονάδες έως ιδιωτικά ιατρεία και κέντρα υγείας ή εκπαιδευτικές μονάδες).

Το 2017, οι Wool, Wilson και Dart (256, 296) δημοσίευσαν το σκεπτικό που οδήγησε τα επιλεγμένα μέλη (ιατρικό, νοσηλευτικό, διοικητικό προσωπικό, φυσιοθεραπευτές, συντονιστές υγείας) μιας διεπιστημονικής ομάδας να δημιουργήσουν το «Πρωτόκολλο Βελτίωσης Οστικής Υγείας» (Bone Health Improvement Protocol), που αν και φτιαγμένο για ασθενείς ενός κέντρου Τραύματος 1^{ου} επιπέδου, που έχουν νοσηλευτεί ήδη για ένα

οστεοπορωτικό κάταγμα, αποτελεί μια εξαιρετική ιδέα προς εφαρμογή σε ευρύτερο επίπεδο (Εικόνα 41).



Εικόνα 41. Ανάπτυξη πρωτοκόλλων οστικής υγείας (256, 296).



Science: The endless frontier^{117,118,119,120}

Το λογότυπο της Craniofacial Society of Great Britain and Ireland² που απεικονίζει το Δένδρο της Γνώσεως με το ρητό του Publicius Syrus³ “Dies Diem Docet” (Η ημέρα διδάσκει την ημέρα), συμβολίζοντας την διαδικασία της Εκπαίδευσης που δεν ολοκληρώνεται ποτέ.

7. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΣΥΓΧΡΟΝΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στον 21^ο αιώνα, η Κρασιοπροσωπική Βιολογία, ιδιαίτερα αν σκεφτούμε πως η ανατολή της, ως αυτόνομη έννοια, στο επιστημονικό προσκήνιο έχει μια ιστορία μόλις 55 ετών, έχει διανύσει μια θαυμαστή πορεία με την πρώτη μεταμόσχευση προσώπου ήδη να έχει μια πορεία 15 ετών (496) και ασθένειες όπως η ανιδρωτική εξωδερμική δυσπλασία, που πρώτος είχε περιγράψει ο Δαρβίνος να αντιμετωπίζονται σε γονιδιακό και μοριακό επίπεδο (497).

Σήμερα, αποτελεί γεγονός η χρήση μεθόδων όπως η χαρτογράφηση των κυττάρων της νευρικής ακρολοφίας, η πειραματική εμβρυολογία, η συσχέτιση μεμονωμένων γονιδιακών μεταλλάξεων με συγκεκριμένους φαινοτύπους, η εξακριβωμένη λειτουργία πλήθους γονιδίων ενώ οι επιστημονικά «δημοφιλείς» βιοδείκτες χρησιμοποιούνται ευρέως τόσο για την πρόγνωση κι έγκαιρη κατάλληλη θεραπεία όσο και για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπειών. Η Διαγνωστική προσέγγιση βασίζεται πια κατά πολύ σε γονιδιακές πληροφορίες ενώ η έρευνα έχει προσδώσει στον σίελο (498), ένα

¹¹⁷ «Επιστήμη: το άνευ ορίων σύνορο» Φράση του Vannevar Bush
https://en.Wikipedia.org/wiki/Vannevar_Bush.

¹¹⁸ <http://craniofacialsociety.co.uk/>

¹¹⁹ <https://www.theatlantic.com/magazine/archive/1945/07/as-we-may-think/303881/>

¹²⁰ https://en.wikipedia.org/wiki/Publilius_Syrus

διαγνωστικό ρόλο, ανάλογο εκείνου που άλλοι βιολογικοί ιστοί έχουν, έως σήμερα, με ιδιαίτερο οστεολογικό ενδιαφέρον μάλιστα (499).

Στον επιστημονικό ορίζοντα, οι Βιοϊατρικές Επιστήμες επιδιώκουν την κατανόηση της επιρροής του ανθρώπινου και του μικροβιακού γονιδιώματος στην υγεία και τις ασθένειες, την αξιοποίηση των γενετικών πληροφοριών για την εξέλιξη της προσωποποιημένης Ιατρικής και της στοχευμένης θεραπείας ενώ παράλληλα εξετάζουν πώς να αναπτύξουν μεθόδους αξιοποίησης και ενσωμάτωσης των εξελίξεων αυτών στα κλινικά πρωτόκολλα αλλά και πώς να αναμορφώσουν θετικά την εκπαίδευση των επαγγελματιών Υγείας και να εδραιώσουν τις διεπιστημονικές βάσεις της κλινικής άσκησης, όπου η κριτική σκέψη και η απαραίτητη «οξυδέρκεια» μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα και την ακρίβεια της παρεχόμενης περίθαλψης.

Είναι επιτακτική η ανάγκη (όπως πάντα ήταν), τα δυο «ρεύματα» της Ιατρικής, οι «Θεραπευτές» και οι «Επιστήμονες» (Historical Stream “S” for Scientists and Stream “H” for Healers) (500) να συγκλείουν σε αγαστή συνεργασία προς επίτευξη της βέλτιστης δυνατής θεραπείας των ασθενών μας. Ως προς το «καλό της Ανθρωπότητας» (to the benefit of humanity) επισημαίνει και ο καθηγητής Γ. Χρούσος πως «...πρέπει να τείνει η Έρευνα και η παραγωγή νέας Γνώσης ως παράγωγο της άσκησης της Ιατρικής, σύμφωνα με τις αρετές που περιγράφει ο Αριστοτέλης...» (501). Συνεχίζει βέβαια, αναφέροντας πως αυτή η στάση «...αποτελεί κι ένα άξιο στόχο και νόημα Ζωής...», συμβουλεύοντας τους γιατρούς «...να ακούν το μυαλό και την καρδιά τους και να επιλέγουν μια πορεία που θα τους οδηγήσει στην επίτευξη της προσωπικής τους Σοφίας κι Ευδαιμονίας...».

Ας εξετάσουμε λοιπόν, κάποια ελάχιστα επιλεγμένα στοιχεία, ενδεικτικά του τεράστιου πλούτου που κοσμεί την ερευνητική σκέψη της σύγχρονης εποχής, σε αμέτρητα κέντρα διεθνώς, κάποια από τα οποία στη χώρα μας, όπου αξιότατοι Επιστήμονες προοδεύουν και διαπρέπουν σε εξαιρετικά αντίξοες συνθήκες, πολύ αφιλόξενες για την Αριστεία.

7.1. ΖΕΥΞΗ ΤΩΝ ΒΙΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΜΕ ΚΛΑΣΣΙΚΕΣ ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ

Ο Γ. Λάμπρου, περιγράφοντας το πνεύμα εργασίας στην Α' Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών και στο Χωρέμειο Ερευνητικό Εργαστήριο, αναφέρει (3), μεταξύ άλλων: «...θα πρέπει να τονίσουμε το γεγονός ότι στην Κλινική από το 2004 περίπου, θεωρούσαμε ότι η θεώρηση των βιολογικών φαινομένων μπορούσε να ολοκληρωθεί και να

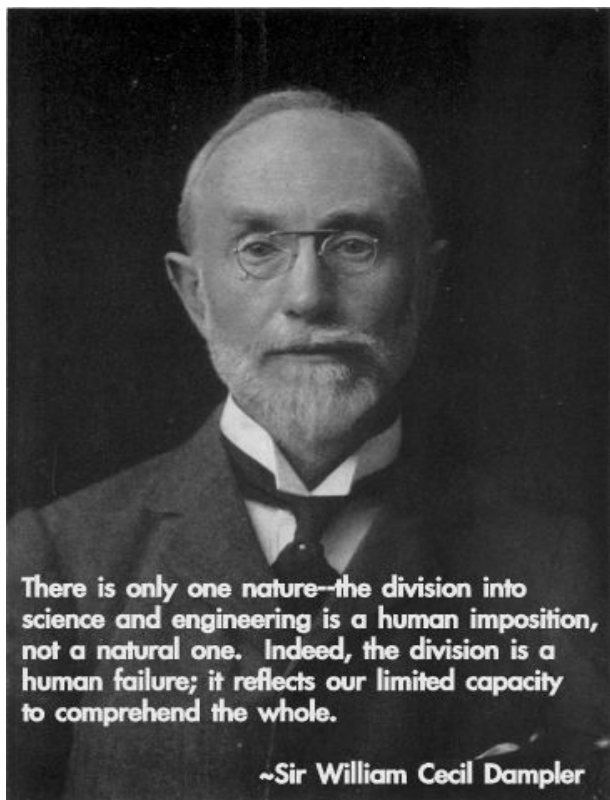
ωριμάσει μέσα από τη ζεύξη των βιοεπιστημών με κλασσικές θετικές επιστήμες, όπως η φυσική και τα μαθηματικά. Η ιδέα δεν είναι νέα αλλά ουσιαστικά στις αρχές του 2000 άρχισε μια συστηματική τάση προς την κατεύθυνση αυτή. Προς ενημέρωση αναφέρουμε δύο χρόνια αργότερα στο πανεπιστήμιο Harvard των Ηνωμένων Πολιτειών ξεκίνησε ακριβώς η ίδια προσπάθεια από ομάδα επιστημόνων. Για ακαδημαϊκή ενημέρωση παραθέτουμε την ιστοσελίδα της πρωτοβουλίας αυτής¹²¹: Πολύ ενδιαφέρουσα είναι η αναφορά της πρωτοβουλίας του Harvard στο γεγονός ότι θεωρούν ότι αυτό, είναι το μέλλον των βιοεπιστημών και μάλιστα ξεκίνησαν το πρόγραμμα ‘da Vinci Initiative for Physical Biology’ ώστε να διαμορφώσουν το μέλλον της λεγόμενης Φυσικής Βιολογίας και εν γένει το μέλλον των βιοεπιστημών...» (Εικόνα 42) (3).

Εικόνα 42. Hosted jointly by the Department of Physics, the Division of Engineering and Applied Sciences and the Department of Molecular and Cellular Biology.

Πράγματι, σήμερα η Ζεύξη των βιοεπιστημών με τις κλασσικές θετικές επιστήμες βρίσκει ευρύ πεδίο εφαρμογής και είναι χαρακτηριστική η συνεργασία τους, όπως αποτυπώνεται στην αρχική διαδικτυακή σελίδα του προγράμματος. Είναι δε συγκλονιστικό πως εκεί φαίνεται να υλοποιείται η προ 90 ετών, προτροπή του William Cecil Dampier (**Εικόνα 43**), στο βιβλίο του «Ιστορία της Επιστήμης και οι σχέσεις της με τη Φιλοσοφία και τη Θρησκεία», που πρωτοεκδόθηκε, το 1929, όπου αναφέρει : «... Υπάρχει μόνο μια Φύση! Η διαίρεση είναι ένα ανθρώπινο διανόημα, όχι ένα φυσικό. Αποτελεί ο διαχωρισμός αυτός, πράγματι μια ανθρώπινη αστοχία που αντανακλά την αδυναμία να κατανοήσουμε το Όλον!

¹²¹ <http://www.physicalbiology.fas.harvard.edu/>

...» (502). Βέβαια ο Γ.Λάμπρου τονίζει σε άρθρο του 2019, πως ακόμη η συνολική αυτή θεώρηση βρίσκεται σε βρεφική ηλικία (503).



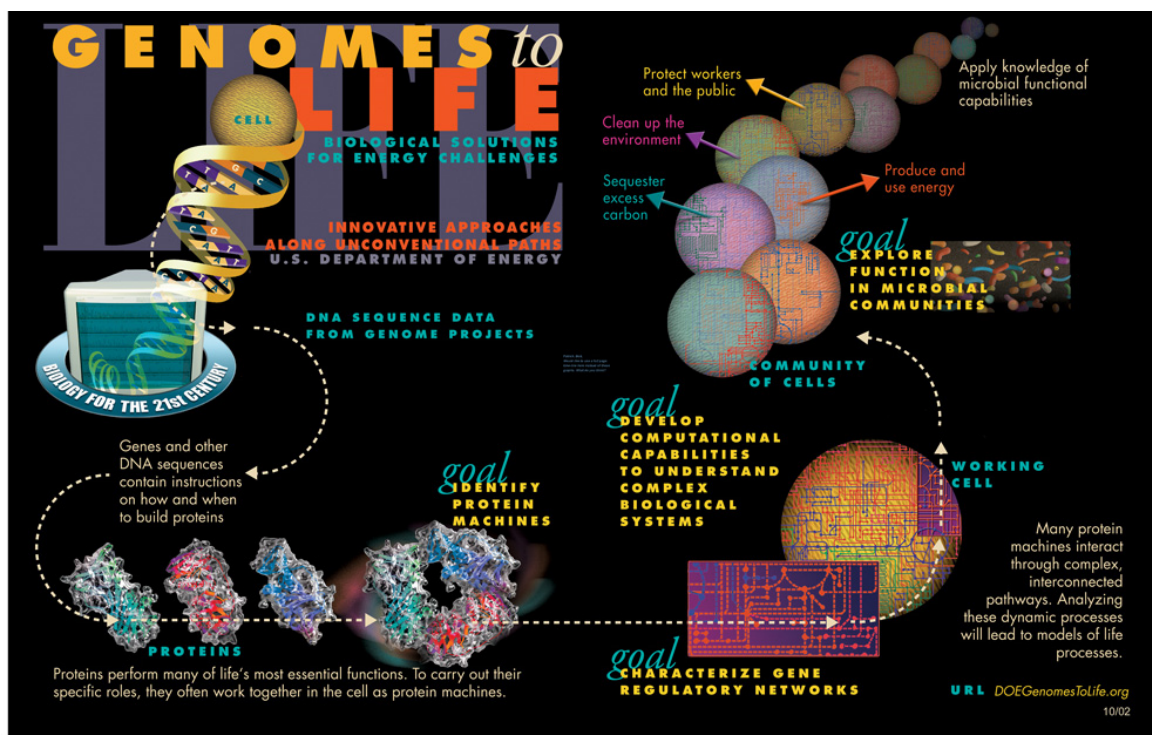
Εικόνα 43. William Cecil Dampier.

7.2. ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ 4Π & 1Α (OR MEDICINE OF 5P)

Το 2000, οι βιολόγοι L. Hood, A. Aderem και R. Aebersold ίδρυσαν το Ινστιτούτο Βιολογίας Συστημάτων (The Institute for Systems Biology), ένα μη κερδοσκοπικό ερευνητικό ίδρυμα, που επικεντρώνεται στις σχέσεις μεταξύ των διαφόρων βιολογικών συστημάτων κι προωθεί την διαδραστικότητά τους. Ως Βιολογία Συστημάτων (Systems Biology) ορίζεται η προτυποποίηση (modeling) των πολύπλοκων βιολογικών συστημάτων μέσω ηλεκτρονικών υπολογιστών και μαθηματικής ανάλυσης, χρησιμοποιώντας μια τακτική «ολιστικής» αντί της παραδοσιακής «αναγωγικής» προσέγγισης στον βιοερευνητικό τομέα έχοντας πάντα και την θεώρηση μέσω του ηθικού πρίσματος (**Εικόνα 44**) (504, 505).

Ακολούθησε το 2010, η ίδρυση του Ινστιτούτου της Ιατρικής των 4P. Στην προσέγγιση της ιδέας της Ιατρικής των 4 Π (4P's Medicine) είχαμε, από την σκοπιά του ασθενούς, αρχικά την *Predictive/Προβλέπουσα & την *Preventive/Προληπτική ενώ σταδιακά ακολούθησε η Personalized/Προσωποποιημένη (Εξατομικευμένη) και τελικά η Participatory/με

Πρωτοβουλία και Συμμετοχή του Ασθενούς στην λήψη των αποφάσεων). Συμπληρωματικά, από την σκοπιά της Ασθένειας όμως, όπως εξηγεί ο Hood, λειτουργεί η Ιατρική Ακριβείας (Precision Medicine) (504). Κι εκεί φαίνεται να οδεύουμε πια σήμερα καθώς ο «quantified self», με την έννοια του «ψηφιοποιημένου εαυτού» μας έχει αρχίσει να γίνεται πραγματικότητα (506-508).



Εικόνα 44. Απεικόνιση προσέγγισης της Βιολογίας των Συστημάτων¹²².

Αν και η Εξατομικευμένη Ιατρική και η Ιατρική Ακριβείας θεωρούνται νέοι τρόποι προσέγγισης και διαχείρισης του ασθενούς, οφείλουμε να αναφέρουμε τις Ιπποκρατικές τους ρίζες¹²³, όπως διαφαίνονται στην φράση του: «Είναι σημαντικότερο να γνωρίζουμε τι είδους άνθρωπος πάσχει από κάποια ασθένεια, παρά να γνωρίζουμε από ποια ασθένεια πάσχει κάποιος άνθρωπος.». Εξαιρετικό επίσης και το άρθρο του καναδού W.M. Gibson, το 1971: “Can Personalized Medicine Survive?” ενώ η δεύτερη Τίτλου αναφορά στην PubMed γίνεται 28 χρόνια αργότερα, με διαφορετικό νόημα πια, το 1999 (412, 509, 510).

Η Εξατομικευμένη Ιατρική και η Ιατρική Ακριβείας που ως όροι δεν ταυτίζονται απόλυτα καθώς έχουν λεπτές διαφορές¹²⁴ διερευνούν την συσχέτιση γονιδίων με κληρονομικές

¹²² https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/01/Genomics_GTL_Pictorial_Program.jpg/800px-Genomics_GTL_Pictorial_Program.jpg

¹²³ https://conferences.permed.gr/2019/Ιπποκράτης_εξατομικευμένη_ιατρική

¹²⁴ <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/precisionvpersonalized/>

νόσους και φυσιολογικά χαρακτηριστικά, καθώς και την ανταπόκριση στην φαρμακευτική αγωγή (Φαρμακογενομική), με απώτερο στόχο τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών, παράλληλα με την μείωση του κόστους της παρεχόμενης ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης. Στην Ελλάδα, το πεδίο της Γονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής, τελευταία εξελίσσεται ραγδαία με αυξανόμενο αριθμό ερευνητικών ομάδων σε ελληνικά Πανεπιστήμια και ερευνητικά κέντρα που μελετούν φαρμακογονιδιωματική, μεταβολομική, επιγονιδιωματική, πρωτεϊνωματική αλλά και συναφείς ερευνητικές κατευθύνσεις, όπως γονιδιωματική πληροφορική, γενετική και ηθική^{125,126} ανάμεσα σε πολλά άλλα.

Το 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εξατομικευμένης Ιατρικής διοργανώθηκε από το Εργαστήριο Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας του Πανεπιστημίου Πατρών, τον Δεκέμβριο του 2019 με φιλοδοξία να αποτελέσει ένα κεντρικό φόρουμ για την παρουσίαση των πιο πρόσφατων επιστημονικών πεπραγμένων από Έλληνες ερευνητές σε Ελλάδα και εξωτερικό στο πεδίο της Γονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Ιατρικής¹²⁷, αν και η ελληνική Ιατρική βιβλιογραφία φιλοξενούσε μεταφράσεις σχετικών εκδόσεων ήδη από το 2011 (511). Στόχο οφείλει να αποτελεί και η υπεύθυνη ενημέρωση του κοινού.

7.3. ΘΕΡΑΠΟΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΝΑΝΟΪΑΤΡΙΚΗ

Ο όρος Θεραποδιαγνωστική ως ελληνική μετάφραση των εισαχθέντων, το 2006, στα Αγγλικά, όρων Theranostics/Theragnostics (512), χρησιμοποιείται από το 2010. Αναφέρεται σε μια στρατηγική θεραπείας που συνδυάζει τις διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες, με στόχο να συμβάλει στην επιλογή της κατάλληλης στρατηγικής και να καταγράφει την ανταπόκριση στις διάφορες παρεμβάσεις, μεγιστοποιώντας έτσι την αποτελεσματικότητα σε συνάρτηση με την ασφάλεια των χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων, με κομβικό ρόλο στην προσωποποιημένη ιατρική και παράλληλα στην αξιοποίηση των προληπτικών δυνατοτήτων για τον κάθε οργανισμό και ασθένεια.

Η Θεραποδιαγνωστική ενώ ως ορολογία και σκεπτικό προσέγγισης, άρχισε να εμφανίζεται σποραδικά από το 2001 (513), από το 2011 και μετά προσελκύει έντονα το ενδιαφέρον, με πάνω από 1100 δημοσιεύσεις ετησίως τα τελευταία χρόνια. Το 2011 ήταν και η χρονιά που

¹²⁵ <http://www.bioethics.gr/>

¹²⁶ https://old.uoi.gr/services/lab-net/net-web/Biosystems_gr.pdf

¹²⁷ <https://conferences.permed.gr/2019/>

αρχίζει η έκδοση του Theranostics¹²⁸(555), η οποία αναπτύσσει μια εξαιρετικά δυναμική πορεία με Impact Factor 8.063 σήμερα και επίσημες βραβεύσεις για τα πιο cited άρθρα σε 3 συνεχόμενες χρονιές (<https://www.thno.org/paperaward>). Το 2017 έχουμε την αδελφή έκδοση (sister journal) Nanotheranostics¹²⁹, καθώς ως «κλάδος» (αν και πολύ κριτική έχει δεχτεί για το αν δικαιούται να διεκδικεί «αυτόνομη» ανάπτυξη ή εάν απλώς είναι φυσικό επακόλουθο της γενικότερης ιατρικής εξέλιξης), αξιοποιεί ευρύτατα την πρόοδο της Νανοϊατρικής και το σημαντικότερο, άμεσα (513, 514). Οι εφαρμογές στο οστικό πεδίο συνεχώς αναπτυσσόμενες (515-519) όπως και της Νανοϊατρικής και της Πυρηνικής Ιατρικής γενικότερα.

7.4. ΧΡΗΣΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΣΙΕΛΟΥ ΩΣ «ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ»

Ο σάλιος θα μπορούσε να αποτελέσει ιδεώδες διαγνωστικό στοιχείο. Οικονομικό, μη επεμβατικό, εύκολο στην συλλογή και χρήση του, είναι πολύ εύκολα αποδεκτό από τους ασθενείς. Η «Διαγνωστική σιέλου» (Saliva Diagnostics, Salivanomics) αν διαχειριστεί την πρόκληση διασύνδεσης συγκεκριμένων Βιοδεικτών με συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες μπορεί να σταθεί αρωγός στην πρόληψη διάγνωση, την τόσο πολύτιμη για την ελάττωση των επιπτώσεων μιας ασθένειας, την πρόληψη των επιπλοκών και την αύξηση των ποσοστών επιτυχίας της επιλεγμένης θεραπείας (520, 521) καθώς επίσης και την έγκαιρη διάγνωση μολυσματικών ασθενειών όπως η εν εξελίξει COVID-19, με κύρια πηγή μετάδοσης των φορέων πριν ασθενήσουν¹³⁰. Είναι αυτονόητο πώς μια απλή εξέταση σιέλου, θα μπλόκαρε την ακτινωτή παγκόσμια μετάδοση¹³¹. Στον σίελο επίσης, μπορούμε να ανιχνεύσουμε όπως είδαμε, πολλούς βιοδείκτες που μπορεί να μας καθοδηγήσουν συνδυαστικά λ.χ. βιοδείκτες συσχετιζόμενοι του stress (αντλούμενοι και από το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής) μπορούν να μας καθοδηγήσουν για περιοδοντικές όσο και μυοσκελετικές ή οστικές παθήσεις (522) ή άλλοι να μας διαφωτίσουν για πληθώρα ασθενειών όπως αυτοάνοσα νοσήματα (Sjogren's syndrome, κυστική ίνωση), καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτη, HIV, Ca στόματος ακόμη και την «ταπεινή» τερηδόνα που μπορεί όμως να είναι υπεύθυνη για την απώλεια πολλών οδοντικών μονάδων τελικά, με την συνακόλουθη απώλεια οστού που συζητήσαμε (523).

¹²⁸ <https://www.thno.org/>

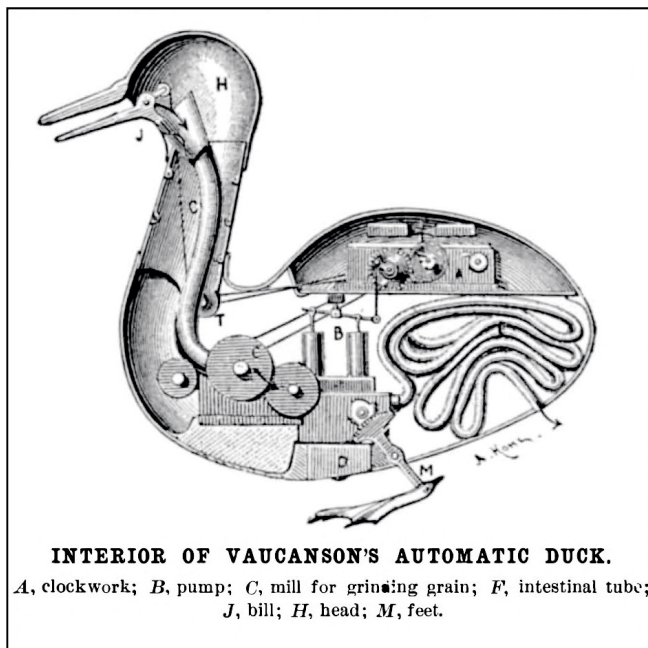
¹²⁹ <https://www.ntno.org/>

¹³⁰ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

¹³¹ <https://www.israel21c.org/israeli-company-develops-rapid-diagnostic-kit-for-covid-19/>

7.5. 3D, 4D, 5D ΕΚΤΥΠΙΩΣΕΙΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ

Το 1662, ο René Descartes, στο *De homine*¹³² αναφερόταν σε «δημιουργίες» που ενέπνευσαν τα automata του Jacques de Vaucanson¹³³ και στην «μηχανιστική» θεώρηση του ανθρώπινου σώματος^{134,135} (Εικόνα 45). Σήμερα, 350 χρόνια μετά, γίνονται προσπάθειες και μάλιστα επιτυχείς, για προσομοίωση ενός ολόκληρου οργανισμού (100, 101) ενώ αποτελεί ορατή πραγματικότητα η εκτύπωση βιοϋλικών και στο κοντινό μέλλον η εκτύπωση τεχνητών μελών και οργάνων με την «Πέμπτη» διάσταση ως έννοια όχι μόνο κατασκευαστικής τεχνικής αλλά και ως χρονικής παραμέτρου, δηλαδή της προγραμματισμένης ανάπτυξης και «αυτόνομης» εξέλιξης ενός «δημιουργήματος» στην πορεία του χρόνου (524, 525). Ας ελπίσουμε πως σύντομα προς τα εκεί θα συνεχίσει να κατευθύνεται η έρευνα μετά την επιτακτική αλλαγή προς την κατεύθυνση εκτύπωσης ιατρικού εξοπλισμού που επέβαλαν τα παγκόσμια γεγονότα της αρχής του 2020¹³⁶.



Εικόνα 45. Canard Digérateur (Digesting Duck), Μάιος 1739.

7.6. ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

Η αυτοφαγία όπως και πολλά άλλα νέα ερευνητικά πεδία που καθορίζουν πια ανεξάρτητους (αλλά πάντα αλληλοεξαρτώμενους) και ιλιγγιωδώς αναπτυσσόμενους ερευνητικούς τομείς

¹³² <https://www.rcpe.ac.uk/journal/treatise-man-de-homine-rene-descartes>

¹³³ https://en.wikipedia.org/wiki/Jacques_de_Vaucanson

¹³⁴ <http://www.historyofinformation.com/detail.php?id=1924>

¹³⁵ <https://www.oxfordbibliographies.com/view/document/obo9780195396577/obo9780195396577-0031.xml>

¹³⁶ <https://www.axios.com/3d-printing-coronavirus-masks-ventilators-3dba66dc-c463-4d40-8fd7-79ca1d46d7e4.html>

φέρνουν νέα δεδομένα που φωτίζουν αδιερεύνητες , έως πολύ πρόσφατα, πτυχές του οστικού μεταβολισμού. Καθώς η απορυθμισμένη λειτουργία των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMMSCs) θεωρείται καθοριστικός παράγοντας στην εξέλιξη της Οστεοπόρωσης, πιθανολογείται πως η Αυτοφαγία ρυθμίζοντας την δράση και διατηρώντας την λειτουργία των BMMSCs, μπορεί να εμποδίσει την προκαλούμενη από την έλλειψη οιστρογόνων ή την Ηλικιοεξαρτώμενη, Οστεοπόρωση (526). Η αποκατάσταση της λειτουργίας της αυτοφαγίας με ραπαμυκίνη μπορεί να απωλέσει ένα αποτελεσματικό θεραπευτικό στόχο της ΟΠ (526).

Καθώς η Οστεοανοσολογία ως πεδίο έρευνας έχει προσκομίσει νέα στοιχεία για τις αλληλεπιδράσεις των ανοσολογικών μηχανισμών και του μυοσκελετικού συστήματος, ανοίγονται νέοι ορίζοντες στην αντιμετώπιση των εμπλεκόμενων νοσημάτων με βασικούς θεραπευτικούς στόχους το ανοσοποιητικό σύστημα και τους μεσολαβητές της φλεγμονής. Οι γνώσεις μας πια μας επιτρέπουν να ελπίζουμε πως σύντομα θα είναι εφικτή η Ανοσολογική στόχευση ή η τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης (527-529).

7.7. ...AND ON...AND ON...

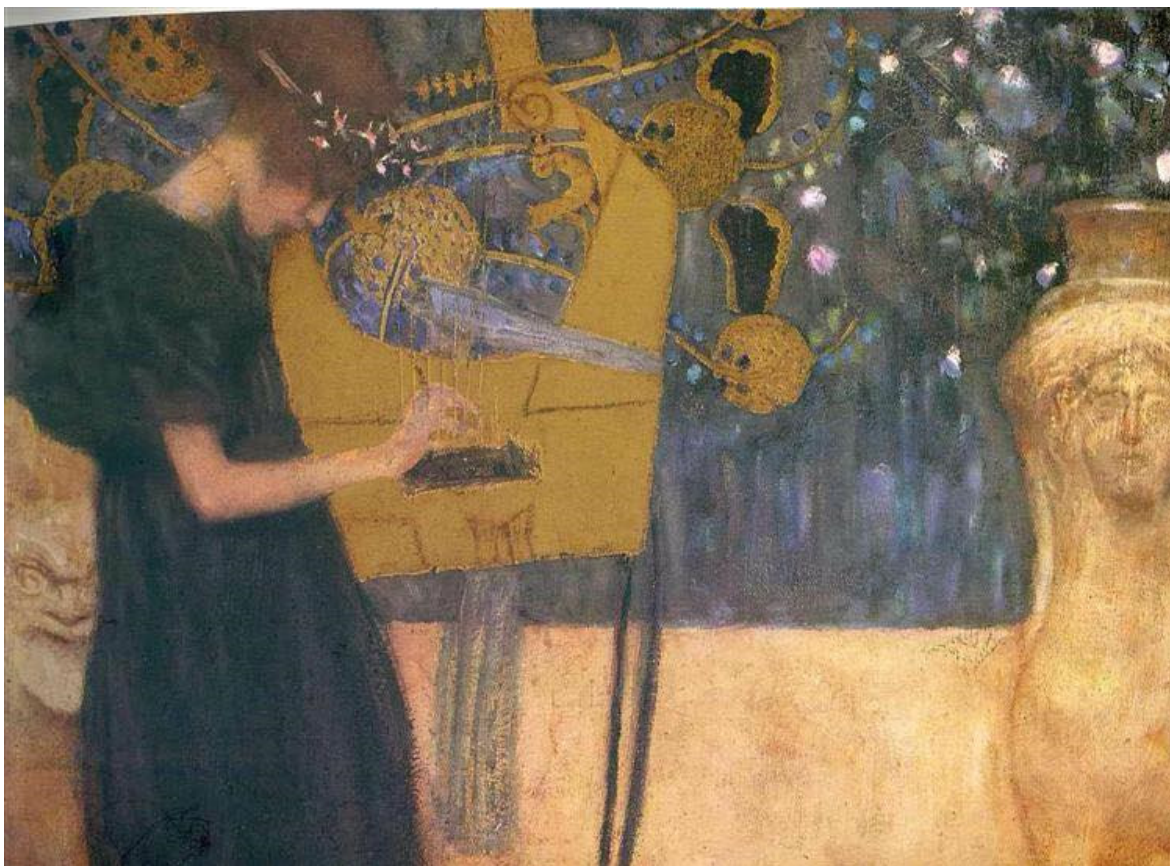
Η απίστευτα γρήγορη εξέλιξη της Επιστήμης συμβάλλει στην έτσι κι αλλιώς αυξανόμενη γοητεία της, τόσο για τους αφοσιωμένους σε αυτήν ερευνητές όσο και για τους κλινικούς γιατρούς που τους προσφέρει την δυνατότητα να προσφέρουν πιο αποτελεσματικά στους ασθενείς τους και φυσικά πάνω από όλα στον σύγχρονο άνθρωπο που ζώντας σε ένα πλανήτη που η εξέλιξη της τεχνολογίας εντυπωσιάζει θετικά και αρνητικά, συχνά στέκεται με απορία μπροστά στην αδυναμία μας να προστατεύουμε και αποκαταστήσουμε την ανθρώπινη υγεία (Εικόνα 46).

Οι πόλοι έλξης του επιστημονικού ενδιαφέροντος συνεχώς αυξανόμενοι:

- * Η ανάπτυξη νέων μεθόδων από την κρανιοπροσωπική περιοχή (όπου λ.χ. η ορθοδοντική μετακίνηση αναζητά συμμάχους στην Φωτοδιέγερση, την μηχανική ενίσχυση του οστικού μεταβολισμού ή χειρουργικών και άλλων μεθόδων για να καθοδηγήσει την οστική ανάπτυξη) μπορεί να βρει εφαρμογή στο μυοσκελετικό σύστημα, στο υπόλοιπο σώμα.
- * Μη επεμβατικές, άμεσες μέθοδοι υπολογισμού της οστικής «ποιότητας» μπορεί να είναι ελλείπων κρίκος στην εγκαίριότερη διάγνωση
- * Πληροφορίες που γνωστοποιούνται, καθημερινά για τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα τεχνικών και μεθόδων (530-535).
- * Η Χαρτογράφηση του Γονιδιώματος και οι σχετικές στρατηγικές (CRISPR/Cas) (536).

* Η σύγχρονη πρόοδος της Τεχνολογίας μεταφοράς γονιδίων μέσω χημικών μεθόδων και νανομεταφορέων (537).

* Η Νέα Γνώση που επιτέλους «χαρίζεται/διαμοιράζεται» στους ερευνητές σε παγκόσμια κλίμακα θέτοντας την προσφορά στην συλλογική Πρόοδο μπροστά από την ατομική αναγνώριση ή την αναγνώριση της στενής ομάδας (538).



Εικόνα 46. Το 1895, στο αλληγορικό έργο «Μουσική» του Gustav Klimt, η κεντρική φιγούρα (Μουσική) θυμίζει την Επιστήμη, που έχει σε αρμονία, τον περίγυρο με κεντρικό σημείο τα Δόντια του Λέοντος (Lion's Teeth) που συμβολίζουν, κατά τους Ιστορικούς Τέχνης, την εξάπλωση νέων Ιδεών¹³⁷.

Καταληκτικά, όπως η "διαφώτιση" της «σκοτεινής» ύλης (The "dark matter") του DNA με τα non-coding RNAs έχει αρχίσει να υλοποιείται μέρα με την ημέρα και να ανοίγει νέους δρόμους, έτσι και η πραγματικότητα του σήμερα, δίνει πολυάριθμες απαντήσεις στις απορίες του χθες. Η σκυταλοδρομία που ξεκινά από την βασική έρευνα της οποίας οι ανακαλύψεις τροφοδοτούν την πρόοδο της μεταφραστικής ιατρικής που μεταφέρει τις ανακαλύψεις και τις διαπιστώσεις της, στο πεδίο της κλινικής έρευνας και από εκεί στον κλινικό στίβο της θεραπείας, της πρόληψης και της εν τέλει αποκατάστασης της υγείας,

¹³⁷ <http://www.gustavklimt.net/music/>

χρειάζεται όλους τους «δρομείς» ακμαίους και σε άριστη συνεργασία μεταξύ τους. Το πεδίο άπλετο και ας ελπίσουμε πως το σύνολο των προσπαθειών όλων εκείνων των τόσο διαφορετικών αλλά σε αρμονία και δημιουργικό συντονισμό, συντελεστών αυτού του αγώνα, θα φέρνει όλο και πιο σύντομα, μη αμφισβητήσιμα, θετικά αποτελέσματα.



Shakespeare person: To be or not to be?¹³⁸

LRMS person: To be!!! ...happily and healthy for as long as possible...even though it's complicated¹³⁹.

Εμπνευσμένο από το φωτογραφικό αρχείο της παράστασης Hamlet στο Stratford, το 2015 με τον Jonathan Goad στον ομώνυμο ρόλο.

8. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πολυπλοκότητα του εγχειρήματος προσέγγισης των Σχέσεων αλληλεπίδρασης της Κρανιοπροσωπικής Υγείας με την Ορθοπαιδική και τα Μεταβολικά Νοσήματα των οστών είναι πλέον προφανής! «Εν είδα... ότι ουδέν είδα!»¹⁴⁰ είναι η επίγευση ενός «ταξιδιού» που θα μπορούσε μόνο να ανοίξει αμέτρητους νέους δρόμους γνώσης προς αντίχνευση των μελλοντικών φοιτητών του ΜΠΣ «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών» χωρίς να κλείνει κανένα παρά ίσως ελάχιστα κεφάλαια στοιχειωδών και βασικών αρχών στο θέμα που μας απασχόλησε σε αυτήν τη Διπλωματική εργασία. Εξάλλου, σύμφωνα με τον Μπέρτολ Μπρεχτ, στο έργο του «Η ζωή του Γαλιλαίου»: Σκοπός της Επιστήμης δεν είναι να ανοίξουμε ένα παράθυρο στην Άπειρη Σοφία αλλά να θέσουμε ένα όριο στο Άπειρο Σφάλμα¹⁴¹, τουλάχιστον.

¹³⁸ «Να ζει κανείς ή να μην ζει; Ιδού η απορία!» Φράση από τον Άμλετ (Hamlet) ,από τα πιο γνωστά και δημοφιλή θεατρικά έργα του Ουίλλιαμ Σαίξπηρ, αλλά και το όνομα του κεντρικού χαρακτήρα του έργου. Ο πλήρης τίτλος του έργου είναι The Tragicall Historie of Hamlet, Prince of Denmarke (Η Τραγική Ιστορία του Άμλετ, Πρίγκιπα της Δανιμαρκίας). Η παλαιότερη καταγεγραμμένη παρουσίαση του έργου χρονολογείται τον Ιούλιο του 1602. Το 1603, το έργο παρουσιάστηκε στα Πανεπιστήμια του Κέμπριτζ και της Οξφόρδης.

¹³⁹ (ΣΣ):Μέλος του Εργαστηρίου Έρευνας Μυοσκελετικών Παθήσεων, Πανεπιστημίου Αθηνών: «Να ζει..ευτυχής και υγιής... για όσο περισσότερο, είναι δυνατόν..ακόμη κι αν είναι περίπλοκο...».

¹⁴⁰ ‘Εν οίδα.. ότι ουδέν οίδα!’” (..φράση που αποδίδεται με πολύ όμως δισταγμό και ερωτηματικά στον Σωκράτη...).

¹⁴¹ <https://www.fractalart.gr/bertolt-brecht-galilaios/>, As Bertolt Brecht wrote in *Life of Galileo* “The aim of the science is not to open the door to infinite wisdom but to set a limit to infinite error”.

Βέβαια, κατά τον ποιητή, «Το πρώτο σκαλί»¹⁴² είναι απαραίτητο όσο υψηλοί και αν είναι η στόχοι και σίγουρα η καμπύλη μάθησής μας ως ιατρικής κοινότητας αλλά και τα υποσύνολα των όσων με βεβαιότητα γνωρίζουμε, θα αυξάνονται σημαντικά όσο υπάρχουν Διδάσκοντες και διδασκόμενοι με βλέμμα προσηλωμένο στην Πρόοδο μέσω της νέας αποκτούμενης γνώσης και της μετουσίωσής της σε προσφορά στον ασθενή μας.

Εδώ ακριβώς ταιριάζουν απόλυτα τα λόγια του Γιόχαν Βόλφγκανγκ φον Γκαίτε: «Το να γνωρίζουμε, δεν είναι αρκετό..πρέπει να εφαρμόζουμε! Το να έχουμε την διάθεση δεν είναι αρκετό... πρέπει να δρούμε!»¹⁴³ Ας μην ξεχνούμε εξάλλου πως οι τελευταίες του λέξεις ήταν: “Mehr Licht!” (Φως, περισσότερο φως)...φράση που σίγουρα όλοι όσοι επηρεάζονται από την στέρηση, για οποιονδήποτε λόγο, του πολύτιμου αγαθού και «Δώρου» της Υγείας θα επιθυμούσαν να ψιθυρίσουν, περιμένοντας την Εξέλιξη της Επιστήμης, για την οποία έχουμε επιλέξει να είμαστε συνυπεύθυνοι!

Στο σύνολο της Ιστορίας, η κάθε εποχή είχε τις σκοτεινές της πτυχές που φωτίζονταν εν τέλει από τους λαμπερούς Ανθρώπους και την Γνώση της κάθε περιόδου! Έτσι και η δική μας εποχή και η παγκοσμιοποιημένη κοινωνία μας, που βιώνοντας μια περίοδο γεμάτη προκλήσεις, διαθέτει ως εφόδια την εξελιγμένη (και προσβάσιμη) Γνώση, την Σύμπνοια, την διαδικτυακή δυνατότητα και την επιθυμία Επικοινωνίας και Συνεργασίας για να καταφέρει να χαρίσει «περισσότερο φως» στις σύγχρονες αλλά και τις μελλοντικές γενιές.

¹⁴² Ποίημα του Κ. Π. Καβάφη.

¹⁴³ <https://www.britannica.com/biography/Johann-Wolfgang-von-Goethe>



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Verhulst F, editor Henri Poincaré (1854–1912) Engineer, Mathematician, Physicist and Philosopher 2020; Cham: Springer International Publishing.
2. Best M, Neuhauser D. W Edwards Deming: father of quality management, patient and composer. *Quality & safety in health care*. 2005;14(4):310-2.
3. Lambrou GI. COMMON IN VITRO AND IN VIVO GENE EXPRESSION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM NEOPLASIAS IN THE DISCOVERY OF HEMATOLOGIC BIOMARKERS [PhD Thesis]. Athens: National and Kapodistrian University of Athens; 2013.
4. Brundtland GH. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium: report of a WHO Scientific Group: World Health Organization; 2003.
5. Hawking S. On the Shoulders of Giants. Running Press; 2004.
6. Peck S. A biographical portrait of Edward Hartley Angle, the first specialist in orthodontics, part 1. *The Angle orthodontist*. 2009;79(6):1021-7.
7. Zweihorn CL. Origins of the extraction controversy in American orthodontics (1880-1910). *Journal of the history of dentistry*. 2003;51(2):81-8.
8. Angle EH. Bone Growing. *The Dental Cosmos*. 1910;52(3):261-7.
9. Wolff J. The law of bone remodelling: Springer Science & Business Media; 1892.
10. Otto AW. Lehrbuch der pathologischen Anatomie des Menschen und der Thiere: Rucker; 1830.
11. Huxley TH. The Nature of the Craniofacial Apparatus of Petromyzon. *Journal of anatomy and physiology*. 1876;10(Pt 2):412-29.
12. Kumar K, Shetty DC, Dua M, Dua A, Dhanapal R. An insight into the genesis of hypohidrotic ectodermal dysplasia in a case report. *Case Rep Dent*. 2012;2012:281074-.
13. Pruzansky S. What is craniofacial biology? *Journal of dental research*. 1968;47(6):931-3.
14. Sperber GH, Sperber SM. The genesis of craniofacial biology as a health science discipline. *Australian dental journal*. 2014;59 Suppl 1:6-12.
15. Sarnat BG, Bradley JP. Craniofacial biology and craniofacial surgery: World Scientific; 2010.
16. Slavkin HC. The birth of a discipline: craniofacial biology: Aegis Communications; 2012.
17. Burrows HJ. Orthopaedia. Nicholas Andry. Facsimile Reproduction of the First Edition in English, London 1743. 2 vols. Philadelphia and Montreal: J. B. Lippincott Company, 1961. *Medical History*. 2012;6(2):196-.
18. Masi L, Agnusdei D, Bilezikian J, Chappard D, Chapurlat R, Cianferotti L, *et al*. Taxonomy of rare genetic metabolic bone disorders. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015;26(10):2529-58.
19. Richter A. The Organic Diseases of the Bones. *The British and foreign medical review*. 1841;12(23):154-9.
20. Lyritis G, Rizou S. A revision in the definition of osteoporosis. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2016;1:1-3.
21. Manring MM, Calhoun JH. Biographical sketch: Fuller Albright, MD 1900-1969. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469(8):2092-5.
22. Hellekson KL. NIH releases statement on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *American family physician*. 2002;66(1):161.
23. Marwick C. Consensus panel considers osteoporosis. *JAMA*. 2000;283(16):2093-5.
24. Brown JP, Fortier M, Frame H, Lalonde A, Papaioannou A, Senikas V, *et al*. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2006;28(2):S95-S112.
25. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. The anatomical record Part A, Discoveries in molecular, cellular, and evolutionary biology. 2003;275(2):1081-101.
26. Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *The Angle orthodontist*. 2004;74(1):3-15.
27. Mew J. Science versus empiricism. *British dental journal*. 2005;199(8):495-7.
28. Shah FA, Ruscsák K, Palmquist A. 50 years of scanning electron microscopy of bone-a

- comprehensive overview of the important discoveries made and insights gained into bone material properties in health, disease, and taphonomy. *Bone research*. 2019;7:15.
29. Κατσούλη Α, Κούκουρα Ε, Χατζηραβδέλη Β, Λάμπρου Γ. Οι μονοαμίνες στην αναπτυξιακή φυσιολογία του κρανιοπροσωπικού σκελετού και σε τραυματικές καταστάσεις του ΚΝΣ. Δελτίο, Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών. 2016;66(1):57-71.
 30. Date Y, Kondo H, Yamashita A, Iseki S, Kasugai S, Ota MS. Combined in silico analysis identified a putative tooth root formation-related gene, *Chd3*, which regulates DNA synthesis in HERS01a cells. *Odontology*. 2020.
 31. Egro FM, Coleman SR, Rubin JP. Fat Grafting for Treatment of Secondary Facial Deformity. *Clinics in plastic surgery*. 2020;47(1):147-54.
 32. Ibarra BA, Atit R. What Do Animal Models Teach Us About Congenital Craniofacial Defects? *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1236:137-55.
 33. Landova Sulcova M, Zahradnicek O, Dumkova J, Dosedelova H, Krivanek J, Hampl M, *et al*. Developmental mechanisms driving complex tooth shape in reptiles. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*. 2020;249(4):441-64.
 34. Mechaussier S, Marlin S, Kaplan J, Rozet JM, Perrault I. Genetic Deciphering of Early-Onset and Severe Retinal Dystrophy Associated with Sensorineural Hearing Loss. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019;1185:233-8.
 35. Shin JO, Song J, Choi HS, Lee J, Lee K, Ko HW, *et al*. Activation of sonic hedgehog signaling by a Smoothed agonist restores congenital defects in mouse models of endocrine-cerebro-osteodysplasia syndrome. *EBioMedicine*. 2019;49:305-17.
 36. Botto LD, Robert-Gnansia E, Siffel C, Harris J, Borman B, Mastroiacovo P. Fostering international collaboration in birth defects research and prevention: a perspective from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *American journal of public health*. 2006;96(5):774-80.
 37. Mossey P. Epidemiology underpinning research in the aetiology of orofacial clefts. *Orthodontics & craniofacial research*. 2007;10(3):114-20.
 38. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2003;67(12):968-70.
 39. Mossey PA, Catilla EE. Global registry and database on craniofacial anomalies: Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies. 2003.
 40. Chu T-MG, Liu SS-Y, Babler WJ. Craniofacial biology, orthodontics, and implants. *Basic and Applied Bone Biology*: Elsevier; 2014. p. 225-42.
 41. Frost HM. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskeletal disorders. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2000;1(1):5-9.
 42. Frost HM. The Utah paradigm on animal models of skeletal disorders: quo vadis? *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2001;1(3):185-91.
 43. Frost HM. Why should many skeletal scientists and clinicians learn the Utah paradigm of skeletal physiology? *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2001;2(2):121-30.
 44. Frost HM. Seeking genetic causes of "osteoporosis:" insights of the Utah paradigm of skeletal physiology. *Bone*. 2001;29(5):407-12.
 45. Frost HM. On the pathogenesis of osteogenesis imperfecta: some insights of the Utah paradigm of skeletal physiology. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2003;3(1):1-7.
 46. Frost HM. Perspective: genetic and hormonal roles in bone disorders: insights of an updated bone physiology. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2003;3(2):118-35.
 47. Frost HM. New targets for fascial, ligament and tendon research: a perspective from the Utah paradigm of skeletal physiology. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2003;3(3):201-9.
 48. Jee WS. Principles in bone physiology. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2000;1(1):11-3.
 49. Lyritis GP. Humble Bones. From skeletogenesis to the Utah paradigm of skeletal physiology. A tribute to the memories of Webster S.S. Jee and Harold M. Frost. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2018;18(3):281-2.

50. Frost H. The Utah paradigm of skeletal physiology: what is it? *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*. 2001;14(04):179-84.
51. O'Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements. *Cells, tissues, organs*. 2010;192(2):73-84.
52. Kyrgidis A, Tzellos TG, Toulis K, Antoniadis K. The facial skeleton in patients with osteoporosis: a field for disease signs and treatment complications. *Journal of osteoporosis*. 2011;2011:147689.
53. Mendelson B, Wong CH. Changes in the facial skeleton with aging: implications and clinical applications in facial rejuvenation. *Aesthetic plastic surgery*. 2012;36(4):753-60.
54. Toledo Avelar LE, Cardoso MA, Santos Bordoni L, de Miranda Avelar L, de Miranda Avelar JV. Aging and Sexual Differences of the Human Skull. *Plastic and reconstructive surgery Global open*. 2017;5(4):e1297.
55. Guillot D. Almost invisible, often ignored: periosteum, the living lace of bone. *Medicographia*. 2012;34:221-7.
56. Seeman E. Growth and Age-Related Abnormalities in Cortical Structure and Fracture Risk. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2015;30(4):419-28.
57. Altevogt BM, Wizemann T, Pankevich DE. Sex differences and implications for translational neuroscience research: workshop summary: National Academies Press; 2011.
58. Baggio G, Corsini A, Floreani A, Giannini S, Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2013;51(4):713-27.
59. Ma ZS, Li W. How and Why Men and Women Differ in Their Microbiomes: Medical Ecology and Network Analyses of the Microgenderome. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*. 2019;6(23):1902054.
60. Fransen F, van Beek AA, Borghuis T, Meijer B, Hugenholtz F, van der Gaast-de Jongh C, *et al*. The Impact of Gut Microbiota on Gender-Specific Differences in Immunity. *Frontiers in immunology*. 2017;8:754.
61. Zins JE, Langevin CJ, Nasir S. Controversies in skull reconstruction. *The Journal of craniofacial surgery*. 2010;21(6):1755-60.
62. Calvino N. Connective tissue: Vascular and hematological (blood) support. *Journal of chiropractic medicine*. 2003;2(1):25-36.
63. Λυρίτης ΓΠ. Η ιστορία των τειχών της Ακρόπολης των Αθηνών και η φυσική ιστορία της δευτερογενούς πάρωσης των καταγμάτων. *Οστόύν*. 2002;13(3):1-5.
64. Λυρίτης ΓΠ, Ρίζου Σ. Ιατρικοί όροι & ορισμοί στα μεταβολικά νοσήματα των οστών. Αθήνα: Εκδόσεις ΕΛΙΟΣ; 2015.
65. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9.
66. Chaichanasakul T, Kang B, Bezouglaia O, Aghaloo TL, Tetradis S. Diverse osteoclastogenesis of bone marrow from mandible versus long bone. *Journal of periodontology*. 2014;85(6):829-36.
67. Siegel MI, Mooney MP. Appropriate animal models for craniofacial biology. *The Cleft palate journal*. 1990;27(1):18-25.
68. Van Otterloo E, Williams T, Artinger KB. The old and new face of craniofacial research: How animal models inform human craniofacial genetic and clinical data. *Developmental biology*. 2016;415(2):171-87.
69. Dontas IA, Lambrou GI. The impact of translational studies in the current management of osteoporosis. 2019.
70. Lelovas P, Dontas I. Concerns on modeling postmenopausal osteoporosis on young female rats. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2019;14(1):450.
71. Li F, Liu N, Li Z, Wood KB, Tian H. Abnormally high dislocation rate following constrained condylar knee arthroplasty for valgus knee: a case-control study. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2019;14(1):268.
72. Cohrs RJ, Martin T, Ghahramani P, Bidaut L, Higgins PJ, Shahzad A. Translational Medicine definition by the European Society for Translational Medicine. *New Horizons in Translational Medicine*. 2015;2(3):86-8.
73. Polese F, Capunzo M. The determinants of translational medicine success - a managerial contribution. *Translational medicine @ UniSa*. 2013;6:29-34.
74. Fudge N, Sadler E, Fisher HR, Maher J, Wolfe CD, McKevitt C. Optimising Translational Research Opportunities: A Systematic Review and

- Narrative Synthesis of Basic and Clinician Scientists' Perspectives of Factors Which Enable or Hinder Translational Research. *PloS one*. 2016;11(8):e0160475.
75. Lechner J, Schuett S, von Baehr V. Aseptic-avascular osteonecrosis: local "silent inflammation" in the jawbone and RANTES/CCL5 overexpression. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*. 2017;9:99-109.
76. Maeda S, Sasaki T. Modality and risk management for orthodontic extrusion procedures in interdisciplinary treatment for generating proper bone and tissue contours for the planned implant: a case report. *International journal of implant dentistry*. 2015;1(1):26.
77. Terheyden H, Wüsthoff F. Occlusal rehabilitation in patients with congenitally missing teeth-dental implants, conventional prosthetics, tooth autotransplants, and preservation of deciduous teeth-a systematic review. *International journal of implant dentistry*. 2015;1(1):30.
78. Ueno D, Kurokawa T, Maruo K, Watanabe T, Jayawardena JA. Palatal window osteotomy technique improves maxillary sinus augmentation in previously insufficient augmentation case. *International journal of implant dentistry*. 2015;1(1):19.
79. Pearlin, Nayak S, Manivasagam G, Sen D. Progress of Regenerative Therapy in Orthopedics. *Current osteoporosis reports*. 2018;16(2):169-81.
80. Nautiyal A, Gujjari S, Kumar V. Aesthetic Crown Lengthening Using Chu Aesthetic Gauges And Evaluation of Biologic Width Healing. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2016;10(1):Zc51-5.
81. Chan HL, Lin GH, Fu JH, Wang HL. Alterations in bone quality after socket preservation with grafting materials: a systematic review. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2013;28(3):710-20.
82. Alio JL, Arnalich-Montiel F, Rodriguez AE. The role of "eye platelet rich plasma" (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(7):1257-65.
83. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2001;10 Suppl 2(Suppl 2):S96-101.
84. Weber FE. Reconsidering Osteoconduction in the Era of Additive Manufacturing. *Tissue engineering Part B, Reviews*. 2019;25(5):375-86.
85. Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials*. 2018;185:240-75.
86. Chandler FA. Dental Phases of Orthopedic Surgery**Read before the Section on Medical Relations at the Seventy-First Annual Midwinter Clinic of the Chicago Dental Society, Feb. 21, 1935. *The Journal of the American Dental Association* (1922). 1936;23(1):109-12.
87. Walczyńska-Dragon K, Baron S, Nitecka-Buchta A, Tkacz E. Correlation between TMD and cervical spine pain and mobility: is the whole body balance TMJ related? *BioMed research international*. 2014;2014:582414.
88. Hanson ML. Research and clinical findings-a wholistic view. *The International journal of orofacial myology : official publication of the International Association of Orofacial Myology*. 2012;38:4-7.
89. Araújo BCL, Simões SM, Moreira MGS, Mendes ALF, Martins-Filho PRS. Evidence of orofacial myofunctional therapy patients with asthma and rhinitis: a systematic review. *CoDAS*. 2019;31(4):e20190009.
90. Judge TA, Cable DM. The effect of physical height on workplace success and income: preliminary test of a theoretical model. *The Journal of applied psychology*. 2004;89(3):428-41.
91. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Nature reviews Immunology*. 2019;19(10):626-42.
92. Pene F, Courtine E, Cariou A, Mira JP. Toward theragnostics. *Critical care medicine*. 2009;37(1 Suppl):S50-8.
93. Rufus-Membere P, Holloway-Kew KL, Diez-Perez A, Kotowicz MA, Pasco JA. Feasibility and tolerability of bone impact microindentation testing: a cross-sectional, population-based study in Australia. *BMJ open*. 2018;8(12):e023959.
94. Maffulli N. We are operating too much. *Journal of orthopaedics and traumatology : official journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*. 2017;18(4):289-92.
95. Pang V, Zhu Z-W, He B, Liu X-L, Zhu J-K. The clinical application history of microsurgery. *J Orthop Muscular Syst*. 2018;1:1001.

96. Tamai S. History of microsurgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(6 Suppl):e282-94.
97. Apotheker H, Jako GJ. A microscope for use in dentistry. *Journal of microsurgery*. 1981;3(1):7-10.
98. Ewurum CH, Guo Y, Pagnha S, Feng Z, Luo X. Surgical Navigation in Orthopedics: Workflow and System Review. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018;1093:47-63.
99. Vaishya R, Patralekh MK, Vaish A, Agarwal AK, Vijay V. Publication trends and knowledge mapping in 3D printing in orthopaedics. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. 2018;9(3):194-201.
100. Haleem A, Javaid M, Vaishya R. 4D printing and its applications in Orthopaedics. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. 2018;9(3):275-6.
101. Haleem A, Javaid M, Vaishya R. 5D printing and its expected applications in Orthopaedics. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. 2019;10(4):809-10.
102. DiGioia AM, 3rd, Jaramaz B, Colgan BD. Computer assisted orthopaedic surgery. Image guided and robotic assistive technologies. *Clinical orthopaedics and related research*. 1998(354):8-16.
103. Specht LM, Koval KJ. Robotics and computer-assisted orthopaedic surgery. *Bulletin (Hospital for Joint Diseases (New York, NY))*. 2001;60(3-4):168-72.
104. Renouard F, Amalberti R, Renouard E. Are "Human Factors" the Primary Cause of Complications in the Field of Implant Dentistry? *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 2017;32(2):e55-e61.
105. Leonard M, Graham S, Bonacum D. The human factor: the critical importance of effective teamwork and communication in providing safe care. *Quality & safety in health care*. 2004;13 Suppl 1(Suppl 1):i85-90.
106. Selber JC, Chang EI, Liu J, Suami H, Adelman DM, Garvey P, *et al*. Tracking the learning curve in microsurgical skill acquisition. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012;130(4):550e-7e.
107. Treadwell JR, Lucas S, Tsou AY. Surgical checklists: a systematic review of impacts and implementation. *BMJ quality & safety*. 2014;23(4):299-318.
108. Nakayama DK. Antisepsis and Asepsis and How They Shaped Modern Surgery. *The American surgeon*. 2018;84(6):766-71.
109. Dhammi IK, Ul Haq R, Kumar S. Prophylactic antibiotics in orthopedic surgery: Controversial issues in its use. *Indian journal of orthopaedics*. 2015;49(4):373-6.
110. Nestor MS. Perioperative use of antibiotics: preventing and treating perioperative infections. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2005;4(6 Suppl):s34-6.
111. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, *et al*. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Medical gas research*. 2019;9(3):163-7.
112. Akçalı D, Babacan A. The Potential Role of Ozone Therapy. In: Özge A, Uludüz D, Karadaş Ö, Bolay H, editors. *Peripheral Interventional Management in Headache*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 109-14.
113. Shah G. Ozone Therapy in joint pathology. 2018.
114. Ball P. Water as a biomolecule. *Chemphyschem : a European journal of chemical physics and physical chemistry*. 2008;9(18):2677-85.
115. Barrett AG, Seefeld MA, White AJ, Williams DJ. Convenient Asymmetric Syntheses of anti-beta-Amino Alcohols. *The Journal of organic chemistry*. 1996;61(8):2677-85.
116. Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, Travagli V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:2677-85.
117. Davis MP, Strasser F, Cherny N. How well is palliative care integrated into cancer care? A MASCC, ESMO, and EAPC Project. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2015;23(9):2677-85.
118. Gathmann A, Wirooks L, Hothorn LA, Bartsch D, Schuphan I. Impact of Bt maize pollen (MON810) on lepidopteran larvae living on accompanying weeds. *Molecular ecology*. 2006;15(9):2677-85.
119. Lian JB, Stein GS. Runx2/Cbfa1: a multifunctional regulator of bone formation. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(32):2677-85.
120. Mensen VT, Vreeker A, Nordgren J, Atkinson A, de la Torre R, Farré M, *et al*. Psychopathological symptoms associated with

- synthetic cannabinoid use: a comparison with natural cannabis. *Psychopharmacology*. 2019;236(9):2677-85.
121. Obonyo M, Zhang L, Thamphiwatana S, Pornpattananangkul D, Fu V, Zhang L. Antibacterial activities of liposomal linolenic acids against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *Molecular pharmaceutics*. 2012;9(9):2677-85.
 122. Sammeta SM, Vaka SR, Murthy SN. Dermal drug levels of antibiotic (cephalexin) determined by electroporation and transcutaneous sampling (ETS) technique. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2009;98(8):2677-85.
 123. Torres JM, Stafford CM, Vogt BD. Elastic modulus of amorphous polymer thin films: relationship to the glass transition temperature. *ACS nano*. 2009;3(9):2677-85.
 124. Tremml G, Bienz M. Homeotic gene expression in the visceral mesoderm of *Drosophila* embryos. *The EMBO journal*. 1989;8(9):2677-85.
 125. Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi journal of biological sciences*. 2018;25(4):672-9.
 126. Gursoy H, Ozcakir-Tomruk C, Tanalp J, Yilmaz S. Photodynamic therapy in dentistry: a literature review. *Clinical oral investigations*. 2013;17(4):1113-25.
 127. de Freitas LM, Calixto GM, Chorilli M, Giusti JS, Bagnato VS, Soukos NS, *et al.* Polymeric Nanoparticle-Based Photodynamic Therapy for Chronic Periodontitis in Vivo. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(5).
 128. Khan S, Khan SN, Meena R, Dar AM, Pal R, Khan AU. Photoinactivation of multidrug resistant bacteria by monomeric methylene blue conjugated gold nanoparticles. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology*. 2017;174:150-61.
 129. Pagonis TC, Chen J, Fontana CR, Devalapally H, Ruggiero K, Song X, *et al.* Nanoparticle-based endodontic antimicrobial photodynamic therapy. *Journal of endodontics*. 2010;36(2):322-8.
 130. Rout B, Liu CH, Wu WC. Photosensitizer in lipid nanoparticle: a nano-scaled approach to antibacterial function. *Scientific reports*. 2017;7(1):7892.
 131. Wang T, Zhang H, Han Y, Liu H, Ren F, Zeng J, *et al.* Light-Enhanced O(2)-Evolving Nanoparticles Boost Photodynamic Therapy To Elicit Antitumor Immunity. *ACS applied materials & interfaces*. 2019;11(18):16367-79.
 132. Yang G, Xu L, Xu J, Zhang R, Song G, Chao Y, *et al.* Smart Nanoreactors for pH-Responsive Tumor Homing, Mitochondria-Targeting, and Enhanced Photodynamic-Immunotherapy of Cancer. *Nano letters*. 2018;18(4):2475-84.
 133. Zhang F, Zhu Y, Fan G, Hu S. Photodynamic therapy reduces the inhibitory effect of osteosarcoma cells on dendritic cells by upregulating HSP70. *Oncology letters*. 2018;16(4):5034-40.
 134. Briggs T, Blunn G, Hislop S, Ramalheite R, Bagley C, McKenna D, *et al.* Antimicrobial photodynamic therapy-a promising treatment for prosthetic joint infections. *Lasers in medical science*. 2018;33(3):523-32.
 135. Bryant S, McLaughlin K, Morgaine K, Drummond B. Elite athletes and oral health. *International journal of sports medicine*. 2011;32(9):720-4.
 136. Gallagher J, Ashley P, Petrie A, Needleman I. Oral health and performance impacts in elite and professional athletes. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2018;46(6):563-8.
 137. Wiesinger B, Malker H, Englund E, Wänman A. Does a dose-response relation exist between spinal pain and temporomandibular disorders? *BMC musculoskeletal disorders*. 2009;10:28.
 138. Marchena-Rodríguez A, Moreno-Morales N, Ramírez-Parga E, Labajo-Manzanares MT, Luque-Suárez A, Gijon-Nogueron G. Relationship between foot posture and dental malocclusions in children aged 6 to 9 years: A cross-sectional study. *Medicine*. 2018;97(19):e0701.
 139. Launonen A, Maikku M, Vuollo V, Pirttiniemi P, Valkama AM, Heikkinen T, *et al.* 3D follow-up study of facial asymmetry after developmental dysplasia of the hip. *Orthodontics & craniofacial research*. 2018.
 140. Huggare J. Postural disorders and dentofacial morphology. *Acta odontologica Scandinavica*. 1998;56(6):383-6.
 141. Sloss R, Chockalingam N, Yule E, Dunning D, Pandyan A. Foot orthoses and dental appliances--is there a relationship? *Foot (Edinburgh, Scotland)*. 2009;19(3):145-8.
 142. Jung JK, Chae WS, Lee KB. Analysis of the characteristics of mouthguards that affect isokinetic

- muscular ability and anaerobic power. *The journal of advanced prosthodontics*. 2013;5(4):388-95.
143. Hanson NJ, Lothian DD, Miller CL, Michael TJ, Miller MG. Over-the-counter performance enhancing mouthguards are unable to decrease blood lactate and improve power output during a Wingate anaerobic test (WAnT). *Journal of exercise science and fitness*. 2018;16(3):83-6.
144. Hanke BA, Motschall E, Türp JC. Association between orthopedic and dental findings: what level of evidence is available? *Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopädie : Organ/official journal Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie*. 2007;68(2):91-107.
145. Baziar H, Daneshvar F, Mohammadi A, Jafarzadeh H. Endodontic management of a mandibular first molar with four canals in a distal root by using cone-beam computed tomography: a case report. *Journal of oral & maxillofacial research*. 2014;5(1):e5.
146. Roccia F, Boffano P, Bianchi FA, Zavatiero E. Maxillofacial Fractures due to Falls: does Fall Modality Determine the Pattern of Injury? *Journal of oral & maxillofacial research*. 2014;5(4):e5.
147. Elahi MM, Brar MS, Ahmed N, Howley DB, Nishtar S, Mahoney JL. Cervical spine injury in association with craniomaxillofacial fractures. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008;121(1):201-8.
148. Clarke EL, Evans JR, Smeeth L. Community screening for visual impairment in older people. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;2(2):Cd001054.
149. Kim D, Portillo M. Fall Hazards Within Senior Independent Living: A Case-Control Study. *Herd*. 2018;11(4):65-81.
150. Lapteva ES, Tsutsunava MR, Podoprigora GM, Diachkova-Gertseva DS. [Falls in the elderly and senior age prevention perspectives.]. *Advances in gerontology = Uspekhi gerontologii*. 2019;32(3):469-76.
151. Maggi P, de Almeida Mello J, Delye S, Cès S, Macq J, Gosset C, *et al.* Fall determinants and home modifications by occupational therapists to prevent falls: Facteurs déterminants des chutes et modifications du domicile effectuées par les ergothérapeutes pour prévenir les chutes. *Canadian journal of occupational therapy Revue canadienne d'ergothérapie*. 2018;85(1):79-87.
152. Mittaz Hager AG, Mathieu N, Lenoble-Hoskovec C, Swanenburg J, de Bie R, Hilfiker R. Effects of three home-based exercise programmes regarding falls, quality of life and exercise-adherence in older adults at risk of falling: protocol for a randomized controlled trial. *BMC geriatrics*. 2019;19(1):13.
153. Palumbo P, Becker C, Bandinelli S, Chiari L. Simulating the effects of a clinical guidelines screening algorithm for fall risk in community dwelling older adults. *Aging clinical and experimental research*. 2019;31(8):1069-76.
154. Walker J. Osteoporosis and fragility fractures: risk assessment, management and prevention. *Nursing older people*. 2020;32(1):34-41.
155. Williams AD, Bird ML, Hardcastle SG, Kirschbaum M, Ogden KJ, Walters JA. Exercise for reducing falls in people living with and beyond cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;10(10):Cd011687.
156. Woodhouse R, Burton JK, Rana N, Pang YL, Lister JE, Siddiqi N. Interventions for preventing delirium in older people in institutional long-term care. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;4(4):Cd009537.
157. Omori S, Uchida F, Oh S, So R, Tsujimoto T, Yanagawa T, *et al.* Exercise habituation is effective for improvement of periodontal disease status: a prospective intervention study. *Therapeutics and clinical risk management*. 2018;14:565-74.
158. Shirai M, Kawai N, Hichijo N, Watanabe M, Mori H, Mitsui SN, *et al.* Effects of gum chewing exercise on maximum bite force according to facial morphology. *Clinical and experimental dental research*. 2018;4(2):48-51.
159. Hwang UJ, Kwon OY, Jung SH, Ahn SH, Gwak GT. Effect of a Facial Muscle Exercise Device on Facial Rejuvenation. *Aesthetic surgery journal*. 2018;38(5):463-76.
160. Castrogiovanni P, Trovato FM, Szychlinska MA, Nsir H, Imbesi R, Musumeci G. The importance of physical activity in osteoporosis. From the molecular pathways to the clinical evidence. *Histology and histopathology*. 2016;31(11):1183-94.
161. Janz K. Physical activity and bone development during childhood and adolescence. Implications for the prevention of osteoporosis. *Minerva pediatrica*. 2002;54(2):93-104.
162. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, Jepsen S, Konstantinidis A, Makrilakis K, *et al.* Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia*. 2012;55(1):21-31.

163. Walia M, Saini N. Relationship between periodontal diseases and preterm birth: Recent epidemiological and biological data. *International journal of applied & basic medical research*. 2015;5(1):2-6.
164. Daalderop LA, Wieland BV, Tomsin K, Reyes L, Kramer BW, Vanterpool SF, *et al.* Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Overview of Systematic Reviews. *JDR clinical and translational research*. 2018;3(1):10-27.
165. Murray CE, Coleman CM. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(19).
166. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, *et al.* Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:143.
167. Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein & cell*. 2018;9(5):488-500.
168. Chang Y, Bhandari M, Zhu KL, Mirza RD, Ren M, Kennedy SA, *et al.* Antibiotic Prophylaxis in the Management of Open Fractures: A Systematic Survey of Current Practice and Recommendations. *JBJS reviews*. 2019;7(2):e1.
169. Hauser CJ, Adams CA, Jr., Eachempati SR. Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline. *Surgical infections*. 2006;7(4):379-405.
170. Marder MZ. Dental treatment and orthopedic implants--a malpractice case. *General dentistry*. 2005;53(2):125-9.
171. Barrere S, Reina N, Peters OA, Rapp L, Vergnes JN, Maret D. Dental assessment prior to orthopedic surgery: A systematic review. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*. 2019;105(4):761-72.
172. Jenny JY. Comments on "Dental assessment prior to orthopedic surgery: A systematic review" of Barrere S, Reina N, Peters OA, Rapp L, Vergnes JN, Maret D. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;105(4):761-772. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*. 2020;106(1):203.
173. Andreu-Arasa VC, Chapman MN, Kuno H, Fujita A, Sakai O. Craniofacial Manifestations of Systemic Disorders: CT and MR Imaging Findings and Imaging Approach. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2018;38(3):890-911.
174. El Demellawy D, Davila J, Shaw A, Nasr Y. Brief Review on Metabolic Bone Disease. *Academic forensic pathology*. 2018;8(3):611-40.
175. Chacon GE, Ugalde CM, Jabero MF. Genetic disorders and bone affecting the craniofacial skeleton. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2007;19(4):467-74, v.
176. Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, *et al.* Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *Journal of dental research*. 2014;93(7 Suppl):7s-19s.
177. Fletcher CD, Mertens F, Unni K. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics tumours of soft tissue and bone: IARC Publications; 2002.
178. Ramnitz MS, Gafni RI, Collins MT. Hyperphosphatemic Familial Tumoral Calcinosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, *et al.*, editors. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
179. Ramnitz MS, Gourh P, Goldbach-Mansky R, Wodajo F, Ichikawa S, Econs MJ, *et al.* Phenotypic and Genotypic Characterization and Treatment of a Cohort With Familial Tumoral Calcinosis/Hyperostosis-Hyperphosphatemia Syndrome. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016;31(10):1845-54.
180. Bilezikian JP. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*: John Wiley & Sons; 2018.
181. Luo E, Liu H, Zhao Q, Shi B, Chen Q. Dental-craniofacial manifestation and treatment of rare diseases. *International journal of oral science*. 2019;11(1):9.
182. Οστεοπόρωση ΕΙ. Κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της Οστεοπόρωσης στην Ελλάδα. Αθήνα; 2004.
183. Brusk AM, White BJ, Goehl DR, Dhuyvetter KC. Results of a survey to determine demographic and business management factors associated with size and growth rate of rural mixed-animal veterinary practices. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2010;237(12):1385-92.
184. Mavangira V, Cornish JM, Angelos JA. Effect of ammonium chloride supplementation on urine pH and urinary fractional excretion of

- electrolytes in goats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2010;237(11):1299-304.
185. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, *et al*. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of osteoporosis*. 2013;8(1-2):136.
186. Lobstein JF. *Traité d'anatomie Pathologique*. Paris: Chez F.G. Levrault; 1833.
187. Lobstein JF. *Von der Knochenbrüchigkeit oder Osteopsathyose*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1835.
188. Lewiecki EM, Lane NE. Common mistakes in the clinical use of bone mineral density testing. *Nature clinical practice Rheumatology*. 2008;4(12):667-74.
189. Bouxsein ML, Seeman E. Quantifying the material and structural determinants of bone strength. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2009;23(6):741-53.
190. Berk E, Koca TT, Güzelsoy SS, Nacitarhan V, Demirel A. Evaluation of the relationship between osteoporosis, balance, fall risk, and audiological parameters. *Clinical rheumatology*. 2019;38(11):3261-8.
191. Fuchs H, Sabrautzki S, Przemek GK, Leuchtenberger S, Lorenz-Depiereux B, Becker L, *et al*. The First Scube3 Mutant Mouse Line with Pleiotropic Phenotypic Alterations. *G3 (Bethesda, Md)*. 2016;6(12):4035-46.
192. Mendy A, Vieira ER, Albatineh AN, Nnadi AK, Lowry D, Gasana J. Low bone mineral density is associated with balance and hearing impairments. *Annals of epidemiology*. 2014;24(1):58-62.
193. Singh NK, Jha RH, Gargeshwari A, Kumar P. Altered auditory and vestibular functioning in individuals with low bone mineral density: a systematic review. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2018;275(1):1-10.
194. Zatoński T, Temporale H, Krecicki T. [Hearing and balance in metabolic bone diseases]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2012;32(189):198-201.
195. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, Schwartz SR, Antonelli PJ, Burkard R, *et al*. *Clinical Practice Guideline: Ménière's Disease Executive Summary*. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020;162(4):415-34.
196. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, Schwartz SR, Antonelli PJ, Burkard R, *et al*. *Clinical Practice Guideline: Ménière's Disease*. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2020;162(2_suppl):S1-s55.
197. Bauer CA. *Current Validated Medical Treatments: Pharmacologic Interventions*. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2020.
198. Hoppes CW, Romanello AJ, Gaudette KE, Herron WK, McCarthy AE, McHale CJ, *et al*. Physical therapy interventions for cervicogenic dizziness in a military-aged population: protocol for a systematic review. *Systematic reviews*. 2020;9(1):62.
199. Möhwald K, Hadzhikolev H, Bardins S, Becker-Bense S, Brandt T, Grill E, *et al*. Health-related quality of life and functional impairment in acute vestibular disorders. *European journal of neurology*. 2020.
200. Patel JJ, Levy DA, Nguyen SA, Rizk HG, Meyer TA. Depression in Ménière's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of laryngology and otology*. 2020;134(4):293-301.
201. Walkaden C. A case study for the use of medical cannabis in generalized anxiety disorder. *Discoveries (Craiova, Romania)*. 2019;7(2):e92.
202. Horner KC. The effect of sex hormones on bone metabolism of the otic capsule--an overview. *Hearing research*. 2009;252(1-2):56-60.
203. He LL, Li XY, Hou MM, Li XQ. Association between bone mineral density and benign paroxysmal positional vertigo: a meta-analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2019;276(6):1561-71.
204. Parham K, Leonard G, Feinn RS, Lafreniere D, Kenny AM. Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: a pilot study. *The Laryngoscope*. 2013;123(11):2834-9.

205. Byun H, Chung JH, Lee SH, Park CW, Kim EM, Kim I. Increased risk of benign paroxysmal positional vertigo in osteoporosis: a nationwide population-based cohort study. *Scientific reports*. 2019;9(1):3469.
206. Chan KC, Tsai YT, Yang YH, Chen PC, Chang PH. Osteoporosis is associated with increased risk for benign paroxysmal positional vertigo: a nationwide population-based study. *Archives of osteoporosis*. 2017;12(1):106.
207. Kim SK, Hong SM, Park IS, Lee HJ, Park B, Choi HG. Mood Disorders are Associated With Increased Risk of BPPV: A National Sample Cohort. *The Laryngoscope*. 2020.
208. Axelsson R, Tullberg M, Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B. Symptoms and signs of temporomandibular disorders in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Swedish dental journal*. 2009;33(3):115-23.
209. Ferendiuk E, Zajdel K, Pihut M. Incidence of otolaryngological symptoms in patients with temporomandibular joint dysfunctions. *BioMed research international*. 2014;2014:824684.
210. Effat KG. Otological symptoms and audiometric findings in patients with temporomandibular disorders: Costen's syndrome revisited. *The Journal of laryngology and otology*. 2016;130(12):1137-41.
211. Effat KG, Berty A. A comparative clinical study of temporomandibular disorder patients in the otolaryngology clinic versus a rheumatology clinic. *Cranio : the journal of craniomandibular practice*. 2019;37(5):329-34.
212. Dugashvili G, Menabde G, Janelidze M, Chichua Z, Amiranashvili I. Temporomandibular joint disorder (review). *Georgian medical news*. 2013(215):17-21.
213. Caixeta GC, Doná F, Gazzola JM. Cognitive processing and body balance in elderly subjects with vestibular dysfunction. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2012;78(2):87-95.
214. Vignaux G, Ndong JD, Perrien DS, Elefteriou F. Inner Ear Vestibular Signals Regulate Bone Remodeling via the Sympathetic Nervous System. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015;30(6):1103-11.
215. Elefteriou F. Neuronal signaling and the regulation of bone remodeling. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2005;62(19-20):2339-49.
216. Bonnet N, Pierroz DD, Ferrari SL. Adrenergic control of bone remodeling and its implications for the treatment of osteoporosis. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2008;8(2):94-104.
217. Martin TJ, Seeman E. New mechanisms and targets in the treatment of bone fragility. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2007;112(2):77-91.
218. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2003;14 Suppl 3:S2-8.
219. Jeng YT, Lin SY, Hu HY, Lee OK, Kuo LL. Osteoporosis and dry eye syndrome: A previously unappreciated association that may alert active prevention of fall. *PloS one*. 2018;13(11):e0207008.
220. Ikeda T, Maruyama K, Kaji H, Akagi M. Effects of alendronate or alfacalcidol on bone metabolic indices and bone mineral density in patients with ophthalmologic disease treated with glucocorticoid. *Modern rheumatology*. 2014;24(4):671-6.
221. Takeda S, Kaneoka H, Saito T. Effect of alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese women with systemic autoimmune diseases: versus alfacalcidol. *Modern rheumatology*. 2008;18(3):271-6.
222. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *The Journal of rheumatology*. 2008;35(11):2249-54.
223. Kamboj A, Lause M, Kumar P. Ophthalmic manifestations of endocrine disorders-endocrinology and the eye. *Translational pediatrics*. 2017;6(4):286-99.
224. Lenox C, Becvarova I, Archipow W. Metabolic bone disease and central retinal degeneration in a kitten due to nutritional inadequacy of an all-meat raw diet. *JFMS open reports*. 2015;1(1):2055116915579682.
225. Nemet AY, Hanhart J, Kaiserman I, Vinker S. Are cataracts associated with osteoporosis? *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2013;7:2079-84.
226. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Musch DC, Pasquale LR, Stein JD. The potential association between postmenopausal hormone use

- and primary open-angle glaucoma. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(3):298-303.
227. Tyack PL, Calambokidis J, Friedlaender A, Goldbogen J, Southall B. Formal Comment on Schorr GS, Falcone EA, Moretti DJ, Andrews RD (2014) First Long-Term Behavioral Records from Cuvier's Beaked Whales (*Ziphius cavirostris*) Reveal Record-Breaking Dives. *PLoS ONE* 9(3): e92633. doi:10.1371/journal.pone.0092633. *PLoS one*. 2015;10(12):e0142287.
228. Umunakwe OC, Herren D, Kim SJ, Kohanim S. Diffuse ocular and orbital inflammation after zoledronate infusion-case report and review of the literature. *Digital journal of ophthalmology : DJO*. 2017;23(4):18-21.
229. Scollo P, Snead MP, Richards AJ, Pollitt R, DeVile C. Bilateral giant retinal tears in Osteogenesis Imperfecta. *BMC medical genetics*. 2018;19(1):8.
230. Kerr NM, Cassinelli HR, DiMeglio LA, Tau C, Tüysüz B, Cundy T, *et al*. Ocular manifestations of juvenile Paget disease. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 2010;128(6):698-703.
231. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, *et al*. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiological reviews*. 2017;97(1):135-87.
232. Taberna M, Gil Moncayo F, Jané-Salas E, Antonio M, Arribas L, Vilajosana E, *et al*. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care. *Frontiers in oncology*. 2020;10:85.
233. Soldani FA, Lamont T, Jones K, Young L, Walsh T, Lala R, *et al*. One-to-one oral hygiene advice provided in a dental setting for oral health. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;10(10):Cd007447.
234. Banack HR, Genco RJ, LaMonte MJ, Millen AE, Buck MJ, Sun Y, *et al*. Cohort profile: the Buffalo OsteoPerio microbiome prospective cohort study. *BMJ open*. 2018;8(12):e024263.
235. Lasserre JF, Brex MC, Toma S. Oral Microbes, Biofilms and Their Role in Periodontal and Peri-Implant Diseases. *Materials (Basel, Switzerland)*. 2018;11(10).
236. Golub LM, Lee HM. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontology 2000*. 2020;82(1):186-204.
237. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*. 2001;25:77-88.
238. Paquette DW, Williams RC. Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontology 2000*. 2000;24:239-52.
239. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontology 2000*. 2018;76(1):131-49.
240. Sadeghi R, Sattari M, Dehghan F, Akbari S. Interleukin-17 and interleukin-23 levels in gingival crevicular fluid of patients with chronic and aggressive periodontitis. *Central-European journal of immunology*. 2018;43(1):76-80.
241. Consensus conference: Osteoporosis. *Jama*. 1984;252(6):799-802.
242. Numata H. Consideration of the parabolic radiography of the dental arch. *J Shimazu Stud*. 1933;10:13.
243. Lekholm U. Patient selection and preparation. Edited by . . . In: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T, editors. *Tissue Integrated Prostheses: Osseointegration in Clinical Dentistry*. Chicago: Quintessence Publishing; 1985.
244. Hardanti S, Azhari, Oscandar F. Description of mandibular bone quality based on measurements of cortical thickness using Mental Index of male and female patients between 40-60 years old. *Imaging science in dentistry*. 2011;41(4):151-3.
245. Papamantinos M, Varitimidis S, Dailiana Z, Kogia E, Malizos K. Computer-assisted evaluation of Mandibular Cortical Width (MCW) index as an indicator of osteoporosis. *Hippokratia*. 2014;18(3):251-7.
246. Bajoria AA, MI A, Kamath G, Babshet M, Patil P, Sukhija P. Evaluation of Radiomorphometric Indices in Panoramic Radiograph - A Screening Tool. *The open dentistry journal*. 2015;9:303-10.
247. Vlasiadis KZ, Skouteris CA, Velegrakis GA, Fragouli I, Neratzoulakis JM, Damilakis J, *et al*. Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007;58(3):226-35.
248. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt P, *et al*. Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: the OSTEODENT project. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2007;104(6):821-8.
249. Sun Y, An MM, Wang J, Yang F, He L, Dudzek CA, *et al*. Assessment of the Bone Mineral Content in the Mandible by Dual-Energy X-Ray

- Absorptiometry to Evaluate Short-Term Change. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2018;21(4):534-40.
250. Barnkgkei I, Al Haffar I, Khattab R. Osteoporosis prediction from the mandible using cone-beam computed tomography. *Imaging science in dentistry*. 2014;44(4):263-71.
251. Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, González-Palanca S, Chamorro-Petronacci C, Bagán J, García-García A. Biomarkers to predict the onset of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2019;24(1):e26-e36.
252. Kim JW, Cha IH, Kim SJ, Kim MR. Biomarkers for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Clinical implant dentistry and related research*. 2016;18(2):281-91.
253. Yang R, Tao Y, Wang C, Shuai Y, Jin L. Circulating microRNA Panel as a Novel Biomarker to Diagnose Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *International journal of medical sciences*. 2018;15(14):1694-701.
254. Salgueiro M, Stribos M, Zhang LF, Stevens M, Awad ME, Elsalanty M. Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. *The EPMA journal*. 2019;10(1):21-9.
255. Alassy H, Parachuru P, Wolff L. Peri-Implantitis Diagnosis and Prognosis Using Biomarkers in Peri-Implant Crevicular Fluid: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2019;9(4).
256. Wool NK, Wilson S, Chong AC, Dart BR. Bone Health Improvement Protocol. *Kansas journal of medicine*. 2017;10(3):1-17.
257. Seitz T, Raschauer B, Längle AS, Löffler-Stastka H. Competency in medical history taking-the training physicians' view. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2019;131(1-2):17-22.
258. Boynton PM, Greenhalgh T. Selecting, designing, and developing your questionnaire. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7451):1312-5.
259. Organization WH. *mHealth: New horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth*. 2011. Geneva: WHO Google Scholar. 2014.
260. Carey N, Alkhamees N, Cox A, Sund-Levander M, Tingström P, Mold F. Exploring views and experiences of how infections are detected and managed in practice by nurses, care workers and manager's in nursing homes in England and Sweden: a survey protocol. *BMJ open*. 2020;10(10):e038390.
261. Gaveikaite V, Grundstrom C, Winter S, Schonenberg H, Isomursu M, Chouvarda I, *et al*. Challenges and opportunities for telehealth in the management of chronic obstructive pulmonary disease: a qualitative case study in Greece. *BMC medical informatics and decision making*. 2020;20(1):216.
262. Dequeker J, Ranstam J, Valsson J, Sigurgevisson B, Allander E. The Mediterranean Osteoporosis (MEDOS) Study questionnaire. *Clinical rheumatology*. 1991;10(1):54-72.
263. Dequeker J, Tobing L, Rutten V, Geusens P. Relative risk factors for osteoporotic fracture: a pilot study of the MEDOS questionnaire. *Clinical rheumatology*. 1991;10(1):49-53.
264. Elffors L, Gullberg B, Allander E, Johnell O, Kanis JA. Methodology of MEDOS multicentre study of hip fracture incidence: validity and relevance considerations. *Bone*. 1993;14 Suppl 1:S45-9.
265. Lyritis GP. Epidemiology of hip fracture: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study*. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1996;6 Suppl 3:11-5.
266. Lydick E, Zimmerman SI, Yawn B, Love B, Kleerekoper M, Ross P, *et al*. Development and validation of a discriminative quality of life questionnaire for osteoporosis (the OPTQoL). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1997;12(3):456-63.
267. Laroche M. Intraosseous circulation from physiology to disease. *Joint bone spine*. 2002;69(3):262-9.
268. McCarthy I. The physiology of bone blood flow: a review. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2006;88 Suppl 3:4-9.
269. Παπαγγελόπουλος Π. Οστεονέκρωση. In: Λυρίτης ΓΠ, editor. *Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών*. Αθήνα: Εκδόσεις Υλονομή; 2013.
270. Yamamoto S, Maeda K, Kouchi I, Hirai Y, Taniike N, Yamashita D, *et al*. Development of Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw After Dental Implant Removal: A Case Report. *The Journal of oral implantology*. 2018;44(5):359-64.

271. Moore A, Renton T, Taylor T, Popat S, Popat R, Sivardeen Z, *et al.* Oral surgery: ARONJ masterclass. *British dental journal.* 2014;216(9):488-9.
272. Eguía A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal.* 2020;25(1):e71-e83.
273. Michalik R, Hamm J, Quack V, Eschweiler J, Gatz M, Betsch M. Dynamic spinal posture and pelvic position analysis using a rasterstereographic device. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 2020;15(1):389.
274. Serong S, Haversath M, Tassemeier T, Dittrich F, Landgraeber S. Results of advanced core decompression in patients with osteonecrosis of the femoral head depending on age and sex-a prospective cohort study. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 2020;15(1):124.
275. Sun XW, Lu FF, Zou K, Hong M, Zhang QD, Guo WS. Does new instrument for Oxford unicompartmental knee arthroplasty improve short-term clinical outcome and component alignment? A meta-analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research.* 2020;15(1):386.
276. Lechner J, Aschoff J, Rudi T. The vitamin D receptor and the etiology of RANTES/CCL5-expressive fatty-degenerative osteolysis of the jawbone: an interface between osteoimmunology and bone metabolism. *International journal of general medicine.* 2018;11:155-66.
277. Lechner J, Noubissi S, von Baehr V. Titanium implants and silent inflammation in jawbone-a critical interplay of dissolved titanium particles and cytokines TNF- α and RANTES/CCL5 on overall health? *The EPMA journal.* 2018;9(3):331-43.
278. Lechner J, von Baehr V. Hyperactivated Signaling Pathways of Chemokine RANTES/CCL5 in Osteopathies of Jawbone in Breast Cancer Patients-Case Report and Research. *Breast cancer : basic and clinical research.* 2014;8:89-96.
279. Lechner J, Schulz T, von Baehr V. Immunohistological staining of unknown chemokine RANTES/CCL5 expression in jawbone marrow defects-osteoimmunology and disruption of bone remodeling in clinical case studies targeting on predictive preventive personalized medicine. *The EPMA journal.* 2019;10(4):351-64.
280. Chang JI, Hazboun RC, Chang TI. Incongruities in the AAOMS position paper: medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2014;72(12):2381.
281. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2014;72(10):1938-56.
282. Schwartz HC. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update and CTX. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2015;73(3):377.
283. Dodson TB. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and its Associated Risk Factors. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America.* 2015;27(4):509-16.
284. Vereb T, Boda K, Czakó L, Vaszilko M, Fülöp G, Klenk G, *et al.* Cloud-Based Multicenter Data Collection and Epidemiologic Analysis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in a Central European Population. *Journal of clinical medicine.* 2020;9(2).
285. Yang G, Singh S, Chen Y, Hamadeh IS, Langae T, McDonough CW, *et al.* Pharmacogenomics of osteonecrosis of the jaw. *Bone.* 2019;124:75-82.
286. Ruggiero S, Saxena D, Tetradis S, Aghaloo T, Ioannidou E. Task Force on Design and Analysis in Oral Health Research: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *JDR clinical and translational research.* 2018;3(3):222-5.
287. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *British journal of haematology.* 2006;132(1):114.
288. Bast F, Fuss H, Schrom T. [Bilateral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the external ear canal : a rare case]. *Hno.* 2012;60(12):1127-9.
289. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *General dentistry.* 2013;61(5):33-8.
290. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, *et al.* Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive

- summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association* (1939). 2011;142(11):1243-51.
291. Anesi A, Generali L, Sandoni L, Pozzi S, Grande A. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(19).
292. Wang CJ, McCauley LK. Osteoporosis and Periodontitis. *Current osteoporosis reports*. 2016;14(6):284-91.
293. González-Febles J, Rodríguez-Lozano B, Sánchez-Piedra C, Garnier-Rodríguez J, Bustabad S, Hernández-González M, *et al*. Association between periodontitis and anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Arthritis research & therapy*. 2020;22(1):27.
294. Stoor P, Hodzic Z, Arte S. Surgical Treatment of Dentofacial Deformities Caused by Juvenile Idiopathic Arthritis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2018;29(1):e51-e7.
295. Knopf A, Bas M, Chaker A, Strassen U, Pickhard A, Stark T, *et al*. Rheumatic disorders affecting the head and neck: underestimated diseases. *Rheumatology* (Oxford, England). 2011;50(11):2029-34.
296. Stoll ML, Kau CH, Waite PD, Cron RQ. Temporomandibular joint arthritis in juvenile idiopathic arthritis, now what? *Pediatric rheumatology online journal*. 2018;16(1):32.
297. Konig MF. The microbiome in autoimmune rheumatic disease. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2020;34(1):101473.
298. Bingham CO, 3rd, Moni M. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(3):345-53.
299. Esteve-Altava B, Diogo R, Smith C, Boughner JC, Rasskin-Gutman D. Anatomical networks reveal the musculoskeletal modularity of the human head. *Scientific reports*. 2015;5:8298.
300. Liu CK, Fielding RA. Exercise as an intervention for frailty. *Clinics in geriatric medicine*. 2011;27(1):101-10.
301. Gavrillov LA, Gavrillova NS. The reliability theory of aging and longevity. *Journal of theoretical biology*. 2001;213(4):527-45.
302. Subbe CP, Burford C, Le Jeune I, Masterton-Smith C, Ward D. Relationship between input and output in acute medicine - secondary analysis of the Society for Acute Medicine's benchmarking audit 2013 (SAMBA '13). *Clinical medicine* (London, England). 2015;15(1):15-9.
303. Salguero D, Ferri-Guerra J, Mohammed NY, Baskaran D, Aparicio-Ugarriza R, Mintzer MJ, *et al*. Is there an association between ageist attitudes and frailty? *BMC geriatrics*. 2019;19(1):329.
304. Mohammed YN, Ferri-Guerra J, Salguero D, Baskaran D, Aparicio-Ugarriza R, Mintzer MJ, *et al*. The Association of Ageist Attitudes With All-Cause Hospitalizations and Mortality. *Gerontology & geriatric medicine*. 2019;5:2333721419892687.
305. Shah A, Ferri-Guerra J, Nadeem MY, Salguero D, Aparicio-Ugarriza R, Desir M, *et al*. The association of health literacy, numeracy and graph literacy with frailty. *Aging clinical and experimental research*. 2019;31(12):1827-32.
306. Ferri-Guerra J, Aparicio-Ugarriza R, Salguero D, Baskaran D, Mohammed YN, Florez H, *et al*. The Association of Frailty with Hospitalizations and Mortality among Community Dwelling Older Adults with Diabetes. *The Journal of frailty & aging*. 2020;9(2):94-100.
307. Waskiewicz K, Oth O, Kochan N, Evrard L. [Risk factors generally neglected in oral surgery and implantology: the high LDL-cholesterol and the insufficient level of vitamin D]. *Revue medicale de Bruxelles*. 2018;39(2):70-7.
308. Choukroun J, Khoury G, Khoury F, Russe P, Testori T, Komiyama Y, *et al*. Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: high low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D. *The Journal of oral implantology*. 2014;40(1):110-4.
309. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation*. 2012;126(3):270-7.
310. Kelly J, Lin A, Wang CJ, Park S, Nishimura I. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *Journal of prosthodontics : official journal of the American College of Prosthodontists*. 2009;18(6):473-8.
311. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(2):184-91.

312. Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. *Allergy*. 2012;67(1):10-7.
313. Lu SY, Huang CC. Resolution of an active peri-implantitis in a chronic steroid user by bone augmentation with PepGen P-15 and a barrier membrane. *The Journal of oral implantology*. 2007;33(5):280-7.
314. Tözüm TF, Sençimen M, Ortakoğlu K, Ozdemir A, Aydın OC, Keleş M. Diagnosis and treatment of a large periapical implant lesion associated with adjacent natural tooth: a case report. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2006;101(6):e132-8.
315. Cartsos VM, Seamanduras A, Koo S, Zavras AI. Επιπτώσεις της χρήσης διφωσφονικών στην οδοντιατρική Implications of bisphosphonate use in dentistry. 2009.
316. Λαγοπάτη Ν. Βιοϋλικά με βάση τον υδροξυαπατίτη φυσικής προέλευσης σε εφαρμογές στην αναγεννητική ορθοπεδική ιατρική. 2018.
317. LeGeros RZ, Craig RG. Strategies to affect bone remodeling: osteointegration. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1993;8 Suppl 2:S583-96.
318. Ζώη ΣΙ. Η χρήση του πλέγματος τιτανίου στην αντιμετώπιση μεγάλων οστικών ελλειμμάτων των μακρών οστών του σκύλου: πειραματική μελέτη σε ωλένη. 2015.
319. Bosman A, de Jong MB, Debeij J, van den Broek PJ, Schipper IB. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis to prevent infections from chest drains in blunt and penetrating thoracic injuries. *The British journal of surgery*. 2012;99(4):506-13.
320. Brundage SI. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis to prevent infections from chest drains in blunt and penetrating thoracic injuries (*Br J Surg* 2012; 99: 506-513). *The British journal of surgery*. 2012;99(4):513-4.
321. Lador A, Nasir H, Mansur N, Sharoni E, Biderman P, Leibovici L, *et al*. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(3):541-50.
322. Mertz D, Johnstone J, Loeb M. Does duration of perioperative antibiotic prophylaxis matter in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*. 2011;254(1):48-54.
323. Giro G, In J, Witek L, Granato R, Marin C, Coelho PG, *et al*. Amoxicillin administrations and its influence on bone repair around osseointegrated implants. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014;72(2):305.e1-5.
324. Jevsevar DS. Shared decision making tool: should I take antibiotics before my dental procedure? *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2013;21(3):190-2.
325. Sollecito TP, Abt E, Lockhart PB, Truelove E, Paumier TM, Tracy SL, *et al*. The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints: Evidence-based clinical practice guideline for dental practitioners--a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2015;146(1):11-6.e8.
326. Suda KJ, Henschel H, Patel U, Fitzpatrick MA, Evans CT. Use of Antibiotic Prophylaxis for Tooth Extractions, Dental Implants, and Periodontal Surgical Procedures. *Open forum infectious diseases*. 2018;5(1):ofx250.
327. Lockhart PB, Tampi MP, Abt E, Aminoshariae A, Durkin MJ, Fouad AF, *et al*. Evidence-based clinical practice guideline on antibiotic use for the urgent management of pulpal- and periapical-related dental pain and intraoral swelling: A report from the American Dental Association. *Journal of the American Dental Association (1939)*. 2019;150(11):906-21.e12.
328. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2019;81:128-36.
329. Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo M, Gutiérrez-Corrales A, Romero-Ruiz MM, Castillode-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL, *et al*. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2017;9(1):e141-e9.
330. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Giusti M, Xourafa A, Gaudio A. Anticoagulants and Osteoporosis. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(21).
331. Borgeat A, Ofner C, Saporito A, Farshad M, Aguirre J. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing in humans: A qualitative, systematic review. *Journal of clinical anesthesia*. 2018;49:92-100.

332. Du J, Mei S, Guo L, Su Y, Wang H, Liu Y, *et al.* Platelet-rich fibrin/aspirin complex promotes alveolar bone regeneration in periodontal defect in rats. *Journal of periodontal research.* 2018;53(1):47-56.
333. Vestergaard P. Occurrence of gastrointestinal cancer in users of bisphosphonates and other antiresorptive drugs against osteoporosis. *Calcified tissue international.* 2011;89(6):434-41.
334. Vestergaard P. Acute myocardial infarction and atherosclerosis of the coronary arteries in patients treated with drugs against osteoporosis: calcium in the vessels and not the bones? *Calcified tissue international.* 2012;90(1):22-9.
335. Vestergaard P. Drugs Causing Bone Loss. *Handbook of experimental pharmacology.* 2019.
336. Vestergaard P, Schwartz K, Rejnmark L, Mosekilde L, Pinholt EM. Oral bisphosphonate use increases the risk for inflammatory jaw disease: a cohort study. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2012;70(4):821-9.
337. Colmenares EW, Pappas AL. Proton Pump Inhibitors: Risk for Myopathy? *The Annals of pharmacotherapy.* 2017;51(1):66-71.
338. Wagner SC. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: What the Orthopaedic Surgeon Needs to Know. *JBJS reviews.* 2018;6(12):e6.
339. Raglione LM, Sorbi S, Nacmias B. Osteoporosis and Parkinson's disease. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. 2011;8(3):16-8.
340. Kindilien S, Goldberg EM, Roberts MH, Gonzales-Pacheco D. Nutrition status, bone mass density, and selective serotonin reuptake inhibitors. *Preventive medicine.* 2018;113:62-7.
341. Kelly RR, McDonald LT, Jensen NR, Sidles SJ, LaRue AC. Impacts of Psychological Stress on Osteoporosis: Clinical Implications and Treatment Interactions. *Frontiers in psychiatry.* 2019;10:200.
342. Alon US. The Effects of Diuretics on Mineral and Bone Metabolism. *Pediatric endocrinology reviews : PER.* 2018;15(4):291-7.
343. Graham S, Hammond-Jones D, Gamie Z, Polyzois I, Tsiroidis E, Tsiroidis E. The effect of beta-blockers on bone metabolism as potential drugs under investigation for osteoporosis and fracture healing. *Expert opinion on investigational drugs.* 2008;17(9):1281-99.
344. Kristocheck M, Dias LD, Ghem C, Eibel B, Kalil RAK, Markoski MM. The homing of bone marrow stem cells is differentially activated in ischemic and valvular heart diseases and influenced by beta-blockers. *Journal of translational medicine.* 2018;16(1):133.
345. Sun Y, Dong X, Zhang G, An J, Yuan H. Nitroglycerin hypotensive effect and application in a combined surgery for reconstruction after ipsilateral maxillectomy and orbit evisceration. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences.* 2017;30(3(Special)):1185-9.
346. Brittain SB, Gohil SV, Nair LS. Statins as bioactive molecules to support bone regeneration. *Current medicinal chemistry.* 2014;21(25):2980-8.
347. Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Current pharmaceutical design.* 2001;7(8):715-36.
348. Woods D, Onambele G, Woledge R, Skelton D, Bruce S, Humphries SE, *et al.* Angiotensin-I converting enzyme genotype-dependent benefit from hormone replacement therapy in isometric muscle strength and bone mineral density. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2001;86(5):2200-4.
349. Vesala A-M, Dontas I. The role of vitamin D in dental implants osseointegration.
350. Trybek G, Aniko-Wlodarczyk M, Kwiatek J, Preuss O, Brodkiewicz A, Sinicyn A, *et al.* The effect of vitamin D3 on the osteointegration of dental implant. *Balt J Health Phys Act.* 2018;10:25-33.
351. Chen H, Hu B, Lv X, Zhu S, Zhen G, Wan M, *et al.* Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis. *Nature communications.* 2019;10(1):181.
352. Olivares-Navarrete R, Hyzy S, Wieland M, Boyan BD, Schwartz Z. The roles of Wnt signaling modulators Dickkopf-1 (Dkk1) and Dickkopf-2 (Dkk2) and cell maturation state in osteogenesis on microstructured titanium surfaces. *Biomaterials.* 2010;31(8):2015-24.
353. Lim SY, Bolster MB. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug design, development and therapy.* 2017;11:1221-31.
354. Kim JY, Park JH, Jung HD, Jung YS. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around the Dental Implant With a Once-Weekly Teriparatide: A Case Report and Literature Review. *The Journal of oral implantology.* 2019;45(5):403-7.

355. Boyce EG, Mai Y, Pham C. Abaloparatide: Review of a Next-Generation Parathyroid Hormone Agonist. *The Annals of pharmacotherapy*. 2018;52(5):462-72.
356. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2018;36(10):2586-94.
357. Reginster JY. [Calcitonin and bone aging]. *Pathologie-biologie*. 1997;45(1):52-6.
358. Ding X, Yang L, Hu Y, Yu J, Tang Y, Luo D, *et al*. Effect of local application of bisphosphonates on improving peri-implant osseointegration in type-2 diabetic osteoporosis. *American journal of translational research*. 2019;11(9):5417-37.
359. Abtahi J, Henefalk G, Aspenberg P. Impact of a zoledronate coating on early post-surgical implant stability and marginal bone resorption in the maxilla-A split-mouth randomized clinical trial. *Clinical oral implants research*. 2019;30(1):49-58.
360. Ro DH, Jin H, Park JY, Lee MC, Won S, Han HS. The use of bisphosphonates after joint arthroplasty is associated with lower implant revision rate. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2019;27(7):2082-9.
361. Costa LC, Fonseca MAD, Pinheiro ADR, Aguiar T, Machado AN, Quinelato V, *et al*. Chronic Periodontitis and RANKL/OPG Ratio in Peri-Implant Mucosae Inflammation. *Brazilian dental journal*. 2018;29(1):14-22.
362. Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, Lyritis GP, Dontas IA. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research. *Comparative medicine*. 2008;58(5):424-30.
363. Lavrador P, Gaspar VM, Mano JF. Bioinspired bone therapies using naringin: applications and advances. *Drug discovery today*. 2018;23(6):1293-304.
364. Guo LH, Cao Y, Zhuang RT, Han Y, Li J. Astragaloside IV promotes the proliferation and migration of osteoblast-like cells through the hedgehog signaling pathway. *International journal of molecular medicine*. 2019;43(2):830-8.
365. Alenezi A, Galli S, Atefyekta S, Andersson M, Wennerberg A. Osseointegration effects of local release of strontium ranelate from implant surfaces in rats. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2019;30(10):116.
366. Scardueli CR, Bizelli-Silveira C, Marcantonio RAC, Marcantonio E, Jr., Stavropoulos A, Spin-Neto R. Systemic administration of strontium ranelate to enhance the osseointegration of implants: systematic review of animal studies. *International journal of implant dentistry*. 2018;4(1):21.
367. Bielemann AM, Marcello-Machado RM, Del Bel Cury AA, Faot F. Systematic review of wound healing biomarkers in peri-implant crevicular fluid during osseointegration. *Archives of oral biology*. 2018;89:107-28.
368. Marco F, Milena F, Gianluca G, Vittoria O. Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron (Oxford, England : 1993)*. 2005;36(7-8):630-44.
369. Pogrel MA, Ruggiero SL. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy-a case series. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2018;47(2):220-2.
370. Starck WJ, Epker BN. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *The International journal of oral & maxillofacial implants*. 1995;10(1):74-8.
371. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.
372. Möller B, Wiltfang J, Acil Y, Gierloff M, Lippross S, Terheyden H. Prevention of the surface resorption of bone grafts by topical application of bisphosphonate on different carrier materials. *Clinical oral investigations*. 2014;18(9):2203-11.
373. He Y, Bao W, Wu XD, Huang W, Chen H, Li Z. Effects of Systemic or Local Administration of Zoledronate on Implant Osseointegration: A Preclinical Meta-Analysis. *BioMed research international*. 2019;2019:9541485.
374. Khatod M, Inacio MC, Dell RM, Bini SA, Paxton EW, Namba RS. Association of Bisphosphonate Use and Risk of Revision After THA: Outcomes From a US Total Joint Replacement Registry. *Clinical orthopaedics and related research*. 2015;473(11):3412-20.
375. Qayoom I, Raina DB, Širka A, Tarasevičius Š, Tägil M, Kumar A, *et al*. Anabolic and antiresorptive actions of locally delivered bisphosphonates for bone repair: A review. *Bone & joint research*. 2018;7(10):548-60.
376. Carney JA. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandström. *Contributions from two continents. The American journal of surgical pathology*. 1996;20(9):1123-44.

377. Johansson H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. *Upsala journal of medical sciences*. 2015;120(2):72-7.
378. Ning Z, Tan B, Chen B, Lau DSA, Wong TM, Sun T, *et al*. Precisely Controlled Delivery of Abaloparatide through Injectable Hydrogel to Promote Bone Regeneration. *Macromolecular bioscience*. 2019;19(6):e1900020.
379. Yamashita J, McCauley LK. Effects of Intermittent Administration of Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein on Fracture Healing: A Narrative Review of Animal and Human Studies. *JBMR plus*. 2019;3(12):e10250.
380. Kim KM, Lee SY, Rhee Y. Influence of Dosing Interval and Administration on the Bone Metabolism, Skeletal Effects, and Clinical Efficacy of Parathyroid Hormone in Treating Osteoporosis: A Narrative Review. *JBMR plus*. 2017;1(1):36-45.
381. Pang X, Zhuang Y, Li Z, Jing S, Cai Q, Zhang F, *et al*. Intermittent Administration of Parathyroid Hormone Enhances Odonto/Osteogenic Differentiation of Stem Cells from the Apical Papilla via JNK and P38 MAPK Pathways. *Stem cells international*. 2020;2020:5128128.
382. Shimizu T, Tanaka T, Kobayashi T, Kudo I, Nakatsugawa M, Takakura A, *et al*. Sequential treatment with zoledronic acid followed by teriparatide or vice versa increases bone mineral density and bone strength in ovariectomized rats. *Bone reports*. 2017;7:70-82.
383. Haimov H, Yosupov N, Pinchasov G, Juodzbaly G. Bone Morphogenetic Protein Coating on Titanium Implant Surface: a Systematic Review. *Journal of oral & maxillofacial research*. 2017;8(2):e1.
384. Kuperschlag A, Keršytė G, Kurtzman GM, Horowitz RA. Autogenous Dentin Grafting of Osseous Defects Distal to Mandibular Second Molars After Extraction of Impacted Third Molars. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995)*. 2020;41(2):76-82; quiz 3.
385. Al-Maawi S, Rutkowski JL, Sader R, Kirkpatrick CJ, Ghanaati S. The Biomaterial-Induced Cellular Reaction Allows a Novel Classification System Regardless of the Biomaterials Origin. *The Journal of oral implantology*. 2020;46(3):190-207.
386. Frizzera F, Oliveira G, Shibli JA, Moraes KC, Marcantonio EB, Marcantonio Junior E. Treatment of peri-implant soft tissue defects: a narrative review. *Brazilian oral research*. 2019;33(suppl 1):e073.
387. Kim Y, Rodriguez AE, Nowzari H. The Risk of Prion Infection through Bovine Grafting Materials. *Clinical implant dentistry and related research*. 2016;18(6):1095-102.
388. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(4):660-94.
389. Wang C, Xue Y, Lin K, Lu J, Chang J, Sun J. The enhancement of bone regeneration by a combination of osteoconductivity and osteostimulation using β -CaSiO₃/ β -Ca₃(PO₄)₂ composite bioceramics. *Acta biomaterialia*. 2012;8(1):350-60.
390. Islam MT, Felfel RM, Abou Neel EA, Grant DM, Ahmed I, Hossain KMZ. Bioactive calcium phosphate-based glasses and ceramics and their biomedical applications: A review. *Journal of tissue engineering*. 2017;8:2041731417719170.
391. Mariani E, Lisignoli G, Borzì RM, Pulsatelli L. Biomaterials: Foreign Bodies or Tuners for the Immune Response? *International journal of molecular sciences*. 2019;20(3).
392. Wang J, Guo J, Liu J, Wei L, Wu G. BMP-functionalised coatings to promote osteogenesis for orthopaedic implants. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(6):10150-68.
393. Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM, Shibli JA, Galindo-Moreno P. Tissue Engineering and Dental Implantology: Biomaterials, New Technologies, and Stem Cells. *BioMed research international*. 2016;2016:5713168.
394. Lu H, Liu Y, Guo J, Wu H, Wang J, Wu G. Biomaterials with Antibacterial and Osteoinductive Properties to Repair Infected Bone Defects. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(3):334.
395. Dohan Ehrenfest DM, Piattelli A, Sammartino G, Wang HL. *New Biomaterials and Regenerative Medicine Strategies in Periodontology, Oral Surgery, Esthetic and Implant Dentistry 2018*. *BioMed research international*. 2019;2019:1363581.
396. Kim SH, Ahn JP, Zadeh HH, Liou EJ. Osteogenic biomaterials in contemporary dentistry. *BioMed research international*. 2015;2015:945320.
397. Lupovici J. Revisiting the hopeless ridge: Part II--Inductive orthopedic allograft applied to dental implant regeneration. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995)*. 2009;30(4):220-2, 4-6.

398. Harun W, Asri R, Alias J, Zulkifli F, Kadirgama K, Ghani S, *et al.* A comprehensive review of hydroxyapatite-based coatings adhesion on metallic biomaterials. *Ceramics International*. 2018;44(2):1250-68.
399. Albrektsson T, Becker W, Coli P, Jemt T, Mölne J, Sennerby L. Bone loss around oral and orthopedic implants: An immunologically based condition. *Clinical implant dentistry and related research*. 2019;21(4):786-95.
400. Mastinu E, Clemente F, Sassu P, Aszmann O, Brånemark R, Håkansson B, *et al.* Grip control and motor coordination with implanted and surface electrodes while grasping with an osseointegrated prosthetic hand. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2019;16(1):49.
401. Zekiy AO. Molecular approaches to functionalization of dental implant surfaces. *European Journal of Molecular Biotechnology*. 2015(4):228-40.
402. Kunrath MF, Leal BF, Hubler R, de Oliveira SD, Teixeira ER. Antibacterial potential associated with drug-delivery built TiO₂ nanotubes in biomedical implants. *AMB Express*. 2019;9(1):51.
403. Αναστασιάδου Β, Τορτολίδης Δ. Ακίνητες Επιεμφυτευματικές Προσθετικές Αποκαταστάσεις. 2015.
404. Becker K, Schwarz F, Rauch NJ, Khalaph S, Mihatovic I, Drescher D. Can implants move in bone? A longitudinal in vivo micro-CT analysis of implants under constant forces in rat vertebrae. *Clinical oral implants research*. 2019;30(12):1179-89.
405. Kutlu HB, Goyushov S, Tözüm TF. An alternative treatment for hopeless implants: Coronal resection. *Journal of oral biology and craniofacial research*. 2020;10(2):104-9.
406. Karoussis IK, Kyriakidou K, Papaparaskevas J, Vrotsos IA, Simopoulou M, Kotsakis GA. Osteostimulative calcium phosphosilicate biomaterials partially restore the cytocompatibility of decontaminated titanium surfaces in a peri-implantitis model. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2018;106(7):2645-52.
407. Abarca M, Van Steenberghe D, Malevez C, Jacobs R. The neurophysiology of osseointegrated oral implants. A clinically underestimated aspect. *Journal of oral rehabilitation*. 2006;33(3):161-9.
408. Hartmann A, Welte-Jzyk C, Seiler M, Daubländer M. Neurophysiological changes associated with implant placement. *Clinical oral implants research*. 2017;28(5):576-81.
409. Bhatnagar VM, Karani JT, Khanna A, Badwaik P, Pai A. Osseoperception: An Implant Mediated Sensory Motor Control- A Review. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9(9):Ze18-20.
410. Tietschert MV, Angeli F, van Raak AJA, Clark J, Singer SJ, Ruwaard D. Can Organisational Culture of Teams Be a Lever for Integrating Care? An Exploratory Study. *International journal of integrated care*. 2019;19(4):10.
411. Bull ER, Hart JK, Swift J, Baxter K, McLauchlan N, Joseph S, *et al.* An organisational participatory research study of the feasibility of the behaviour change wheel to support clinical teams implementing new models of care. *BMC health services research*. 2019;19(1):97.
412. Gibson WM. Can personalized medicine survive? *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 1971;17(8):29-88.
413. Lee J, Hamideh D, Nebeker C. Qualifying and quantifying the precision medicine rhetoric. *BMC genomics*. 2019;20(1):868.
414. Langreth R, Waldholz M. New era of personalized medicine: targeting drugs for each unique genetic profile. *The oncologist*. 1999;4(5):426-7.
415. Woolf AD. Osteoporosis: whose problem is it? *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(1):130-3.
416. Eddy K, Jordan Z, Stephenson M. Health professionals' experience of teamwork education in acute hospital settings: a systematic review of qualitative literature. *JBIC database of systematic reviews and implementation reports*. 2016;14(4):96-137.
417. Keyworth C, Epton T, Goldthorpe J, Calam R, Armitage CJ. 'It's difficult, I think it's complicated': Health care professionals' barriers and enablers to providing opportunistic behaviour change interventions during routine medical consultations. *British journal of health psychology*. 2019;24(3):571-92.
418. Pönisch W, Alten R, Baerwald C. [Autoimmune reactions to immune checkpoint inhibitors]. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2017;76(Suppl 2):57-62.
419. Keller H, Müller LM, Markic G, Schraner T, Kellenberger CJ, Saurenmann RK. Is early TMJ involvement in children with juvenile idiopathic

- arthritis clinically detectable? Clinical examination of the TMJ in comparison with contrast enhanced MRI in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*. 2015;13:56.
420. O'Connor RC, Fawthrop F, Salha R, Sidebottom AJ. Management of the temporomandibular joint in inflammatory arthritis: Involvement of surgical procedures. *European journal of rheumatology*. 2017;4(2):151-6.
421. Μπάλας Γ, Κασσή Ε. Αυτοάνοσοι Μηχανισμοί Οστεοκλαστογένεσης. Αθήνα: ΕΛΙΟΣ; 2010.
422. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature*. 2000;408(6812):535-6.
423. Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocrine reviews*. 2008;29(4):403-40.
424. Giannopoulou C, Martinelli-Klay CP, Lombardi T. Immunohistochemical expression of RANKL, RANK and OPG in gingival tissue of patients with periodontitis. *Acta odontologica Scandinavica*. 2012;70(6):629-34.
425. Thiele S, Rauner M, Goes P. Recent advances in periodontitis, a prototypic osteo-immunological.
426. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *Journal of clinical periodontology*. 2012;39(3):239-48.
427. Xue AS, Koshy JC, Weathers WM, Wolfswinkel EM, Kaufman Y, Sharabi SE, *et al*. Local foreign-body reaction to commercial biodegradable implants: an in vivo animal study. *Craniofacial trauma & reconstruction*. 2014;7(1):27-34.
428. Holgers KM, Brånemark PI. Immunohistochemical study of clinical skin-penetrating titanium implants for orthopaedic prostheses compared with implants in the craniofacial area. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery*. 2001;35(2):141-8.
429. Guder C, Gravius S, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. *Frontiers in immunology*. 2020;11:58.
430. Λάμπρου Γ. Οξειδωτικό Στρες & Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. Αθήνα: ΕΛΙΟΣ; 2016.
431. Μητσιόπουλος Γ, Λαμπρινουδάκη Ε. Ηλικιοεξαρτώμενες μεταβολές του φλοιώδους οστού. Αθήνα: ΕΛΙΟΣ; 2016.
432. Blin-Wakkach C, de Vries TJ. Editorial: Advances in Osteoimmunology. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2595.
433. Alvarez C, Monasterio G, Cavalla F, Córdova LA, Hernández M, Heymann D, *et al*. Osteoimmunology of Oral and Maxillofacial Diseases: Translational Applications Based on Biological Mechanisms. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1664.
434. Ohlsson C, Sjögren K. Osteomicrobiology: A New Cross-Disciplinary Research Field. *Calcified tissue international*. 2018;102(4):426-32.
435. Hsu E, Pacifici R. From Osteoimmunology to Osteomicrobiology: How the Microbiota and the Immune System Regulate Bone. *Calcified tissue international*. 2018;102(5):512-21.
436. D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcified tissue international*. 2018;102(4):415-25.
437. Yatsonsky Ii D, Pan K, Shendge VB, Liu J, Ebraheim NA. Linkage of microbiota and osteoporosis: A mini literature review. *World journal of orthopedics*. 2019;10(3):123-7.
438. Li L, Rao S, Cheng Y, Zhuo X, Deng C, Xu N, *et al*. Microbial osteoporosis: The interplay between the gut microbiota and bones via host metabolism and immunity. *MicrobiologyOpen*. 2019;8(8):e00810.
439. Olsen I, Yamazaki K. Can oral bacteria affect the microbiome of the gut? *Journal of oral microbiology*. 2019;11(1):1586422.
440. Rajasekaran K, Seth R, Abelson A, Batra PS. Prevalence of metabolic bone disease among chronic rhinosinusitis patients treated with oral glucocorticoids. *American journal of rhinology & allergy*. 2010;24(3):215-9.
441. Winblad L, Larsen CG, Håkansson K, Abrahamsen B, von Buchwald C. The risk of osteoporosis in oral steroid treatment for nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology*. 2017;55(3):195-201.
442. Tse SM, Kelly HW, Litonjua AA, Van Natta ML, Weiss ST, Tantisira KG. Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(1):53-60.e4.

443. Atan D, Atan T, Özcan KM, Ensari S, Dere H. Relation of otosclerosis and osteoporosis: A bone mineral density study. *Auris, nasus, larynx*. 2016;43(4):400-3.
444. Yoo JI, Park KS, Seo SH, Park HW. Osteoporosis and hearing loss: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2011. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2020;86(3):332-8.
445. Upala S, Rattanawong P, Vutthikraivit W, Sanguankeo A. Significant association between osteoporosis and hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2017;83(6):646-52.
446. McGowan JA. Bone: target and source of environmental pollutant exposure. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1996;114(2):220-3.
447. Pompe E, de Jong PA, van Rikxoort EM, Gallardo Estrella L, de Jong WU, Vliegenthart R, *et al*. Smokers with emphysema and small airway disease on computed tomography have lower bone density. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:1207-16.
448. Han S, Lemire J, Appanna VP, Auger C, Castonguay Z, Appanna VD. How aluminum, an intracellular ROS generator promotes hepatic and neurological diseases: the metabolic tale. *Cell biology and toxicology*. 2013;29(2):75-84.
449. Swanson CM, Shea SA, Stone KL, Cauley JA, Rosen CJ, Redline S, *et al*. Obstructive sleep apnea and metabolic bone disease: insights into the relationship between bone and sleep. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015;30(2):199-211.
450. Eimar H, Saltaji H, Ghorashi S, Isfeld D, MacLean JE, Gozal D, *et al*. Association between sleep apnea and low bone mass in adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017;28(6):1835-52.
451. Wang TY, Lo YL, Chou PC, Chung FT, Lin SM, Lin TY, *et al*. Associated bone mineral density and obstructive sleep apnea in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:231-7.
452. Chakhtoura M, Nasrallah M, Chami H. Bone loss in obesity and obstructive sleep apnea: a review of literature. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(5):575-80.
453. Upala S, Sanguankeo A, Congrete S. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2016;14(3):e36317.
454. Chakhtoura M, Nasrallah M, Chami H. Obstructive Sleep Apnea and Osteoporosis Risk. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(9):1071-2.
455. Upala S, Sanguankeo A, Congrete S. Obstructive Sleep Apnea is Not Associated with an Increased Risk of Osteoporosis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(9):1069-70.
456. Qiao Y, Wang B, Yang JJ, Fan YF, Guo Q, Dou ZJ, *et al*. Bone Metabolic Markers in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chinese medical journal*. 2018;131(16):1898-903.
457. Swanson CM, Kohrt WM, Buxton OM, Everson CA, Wright KP, Jr., Orwoll ES, *et al*. The importance of the circadian system & sleep for bone health. *Metabolism: clinical and experimental*. 2018;84:28-43.
458. Song C, Wang J, Kim B, Lu C, Zhang Z, Liu H, *et al*. Insights into the Role of Circadian Rhythms in Bone Metabolism: A Promising Intervention Target? *BioMed research international*. 2018;2018:9156478.
459. Cunali PA, Almeida FR, Santos CD, Valdrighi NY, Nascimento LS, Dal'Fabbro C, *et al*. Prevalence of temporomandibular disorders in obstructive sleep apnea patients referred for oral appliance therapy. *Journal of orofacial pain*. 2009;23(4):339-44.
460. Schroeder K, Gurenlian JR. Recognizing Poor Sleep Quality Factors During Oral Health Evaluations. *Clinical medicine & research*. 2019;17(1-2):20-8.
461. Lagrou LM, Gilbert J, Hannibal M, Caird MS, Thomas I, Moroi SE, *et al*. Altered corneal biomechanical properties in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of AAPOS : the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2018;22(3):183-7.e1.

462. Hwang H, Bae J, Hwang S, Park H, Kim I. Effects of breath-hold diving on bone mineral density of women divers. *Joint bone spine*. 2006;73(4):419-23.
463. Na KS, Jee DH, Han K, Park YG, Kim MS, Kim EC. The ocular benefits of estrogen replacement therapy: a population-based study in postmenopausal Korean women. *PloS one*. 2014;9(9):e106473.
464. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3:iii124-37.
465. Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, *et al*. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral diseases*. 2019;25(7):1815-21.
466. Karsenty G. UPDATE ON THE BIOLOGY OF OSTEOCALCIN. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2017;23(10):1270-4.
467. Γκιάτας ΙΣ. Εκτίμηση της επίδρασης του περιφερικού νευρικού συστήματος στην διαμόρφωση των αναπτυσσόμενων σκελετικών δομών του άνω άκρου. 2018.
468. Sinis N, Geuna S, Viterbo F. Translational research in peripheral nerve repair and regeneration. *BioMed research international*. 2014;2014:381426.
469. Elefteriou F. Impact of the Autonomic Nervous System on the Skeleton. *Physiological reviews*. 2018;98(3):1083-112.
470. Elefteriou F, Campbell P, Ma Y. Control of bone remodeling by the peripheral sympathetic nervous system. *Calcified tissue international*. 2014;94(1):140-51.
471. Okeson J, Porto FB, Furquim BD, Feu D, Sato F, Cardinal L. An interview with Jeffrey Okeson. *Dental press journal of orthodontics*. 2018;23(6):30-9.
472. Paschou SA, Mentzelopoulos P, Lambrinouadaki I. Antipsychotic therapies and bone health. *Case reports in women's health*. 2020;25:e00160.
473. de Araújo AN, do Nascimento MA, de Sena EP, Baptista AF. Temporomandibular disorders in patients with schizophrenia using antipsychotic agents: a discussion paper. *Drug, healthcare and patient safety*. 2014;6:21-7.
474. Turi Z, Bjørkedal E, Gunkel L, Antal A, Paulus W, Mittner M. Evidence for Cognitive Placebo and Nocebo Effects in Healthy Individuals. *Scientific reports*. 2018;8(1):17443.
475. Testa M, Rossetini G. Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Manual therapy*. 2016;24:65-74.
476. Riess H. The Science of Empathy. *Journal of patient experience*. 2017;4(2):74-7.
477. Becker S, Bräscher AK, Bannister S, Bensafi M, Calma-Birling D, Chan RCK, *et al*. The role of hedonics in the Human Affectome. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2019;102:221-41.
478. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiological reviews*. 2013;93(3):1207-46.
479. Sellars S. A nudge and a wink. *British dental journal*. 2020;228(4):231.
480. Krueger AB, Stone AA. Progress in measuring subjective well-being. *Science*. 2014;346(6205):42-3.
481. Krueger AB, Stone AA. Psychology and economics. Progress in measuring subjective well-being. *Science*. 2014;346(6205):42-3.
482. Dfarhud D, Malmir M, Khanahmadi M. Happiness & Health: The Biological Factors-Systematic Review Article. *Iranian journal of public health*. 2014;43(11):1468-77.
483. Colaianni G, Sun L, Zaidi M, Zallone A. Oxytocin and bone. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2014;307(8):R970-7.
484. Colaianni G, Tamma R, Di Benedetto A, Yuen T, Sun L, Zaidi M, *et al*. The oxytocin-bone axis. *Journal of neuroendocrinology*. 2014;26(2):53-7.
485. Proikaki S, Kotsikou E, Lambrou G. The effects of the Greek financial austerity on public health indices: Births, mortality and suicides. *ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE*. 2017;34(4):533-44.
486. Glatt V, Evans CH, Tetsworth K. A Concert between Biology and Biomechanics: The Influence of the Mechanical Environment on Bone Healing. *Frontiers in physiology*. 2016;7:678.

487. Kontsevich LL, Tyler CW. What makes Mona Lisa smile? Vision research. 2004;44(13):1493-8.
488. Savage DK. A brief history of aerospace dentistry. Journal of the history of dentistry. 2002;50(2):71-5.
489. Hodkinson PD, Anderton RA, Posselt BN, Fong KJ. An overview of space medicine. British journal of anaesthesia. 2017;119(suppl_1):i143-i53.
490. Rai B, Kaur J, Foing BH. Evaluation by an aeronautic dentist on the adverse effects of a six-week period of microgravity on the oral cavity. International journal of dentistry. 2011;2011:548068.
491. Kardeş S, Kardeş E. Seasonality of bruxism: evidence from Google Trends. Sleep & breathing = Schlaf & Atmung. 2019;23(2):695-701.
492. Johannsen MM, Shin KJ, Priebe K, Coker RH. Alaska Mountain Wilderness Ski Classic: Alterations in Caloric Expenditure and Body Composition. Wilderness & environmental medicine. 2018;29(2):221-5.
493. Deng C, Wang P, Zhang X, Wang Y. Short-term, daily exposure to cold temperature may be an efficient way to prevent muscle atrophy and bone loss in a microgravity environment. Life sciences in space research. 2015;5:1-5.
494. Kono K, Tanikawa C, Yanagita T, Kamioka H, Yamashiro T. A Novel Method to Detect 3D Mandibular Changes Related to Soft-Diet Feeding. Frontiers in physiology. 2017;8:567.
495. Prisby RD. Mechanical, hormonal and metabolic influences on blood vessels, blood flow and bone. The Journal of endocrinology. 2017;235(3):R77-r100.
496. Rifkin WJ, David JA, Plana NM, Kantar RS, Diaz-Siso JR, Gelb BE, *et al.* Achievements and Challenges in Facial Transplantation. Annals of surgery. 2018;268(2):260-70.
497. Trzeciak WH, Koczorowski R. Molecular basis of hypohidrotic ectodermal dysplasia: an update. Journal of applied genetics. 2016;57(1):51-61.
498. Chojnowska S, Baran T, Wilińska I, Sienicka P, Cabaj-Wiater I, Knaś M. Human saliva as a diagnostic material. Advances in medical sciences. 2018;63(1):185-91.
499. AlSheikh HA, AlZain S, Shaik JP, Bhogaju S, Warsy A, Reddy Parine N. Two novel SNPs in genes involved in immune response and their association with mandibular residual ridge resorption. Saudi journal of biological sciences. 2020;27(3):846-52.
500. Suddick RP, Harris NO. Historical perspectives of oral biology: a series. Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists. 1990;1(2):135-51.
501. Chrousos GP, Mamas IN, Spandidos DA. The role of philosophy in medical practice. Experimental and therapeutic medicine. 2019;18(4):3215-6.
502. Dampier W. A history of science and its relations with philosophy and religion: CUP Archive; 1961.
503. Lambrou GI, Sarafidis M, Bizopoulos P, Iliopoulou D, Paidi A, Koutsouris DD. The "Prisoner's Dilemma" in the Tumor Biology Context: The Warburg Effect, Proliferation Dynamics and Equilibria. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual International Conference. 2019;2019:1342-5.
504. Hood LE. Lessons Learned as President of the Institute for Systems Biology (2000-2018). Genomics, proteomics & bioinformatics. 2018;16(1):1-9.
505. Salari P, Larijani B. Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine: A Literature Review. Acta medica Iranica. 2017;55(3):209-17.
506. Picard R, Wolf G. Sensor Informatics and Quantified Self. IEEE journal of biomedical and health informatics. 2015;19(5):1531.
507. Baker DA. Four Ironies of Self-quantification: Wearable Technologies and the Quantified Self. Science and engineering ethics. 2020;26(3):1477-98.
508. Swan M. Emerging patient-driven health care models: an examination of health social networks, consumer personalized medicine and quantified self-tracking. International journal of environmental research and public health. 2009;6(2):492-525.
509. Reddy MS, Shetty SR, Vannala V. Embracing Personalized Medicine in Dentistry. Journal of pharmacy & bioallied sciences. 2019;11(Suppl 2):S92-s6.
510. Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. AAPS pharmSci. 2000;2(1):E4.

511. Ng VL. Pharmacogenomics and Proteomics: Enabling the Practice of Personalized Medicine American. Shock. 2007;27(1):108.
512. Frangos S, Buscombe JR. Why should we be concerned about a "g"? European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2019;46(2):519.
513. Wiesing U. Theranostics: is it really a revolution? Evaluating a new term in medicine. Medicine, health care, and philosophy. 2019;22(4):593-7.
514. Chander NG. Nano-bio interactions. Journal of Indian Prosthodontic Society. 2018;18(3):187-8.
515. Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. The British journal of radiology. 2018;91(1091):20170969.
516. Wang J, Tao W, Chen X, Farokhzad OC, Liu G. Emerging Advances in Nanotheranostics with Intelligent Bioresponsive Systems. Theranostics. 2017;7(16):3915-9.
517. Yang W, Zhu P, Huang H, Zheng Y, Liu J, Feng L, *et al.* Functionalization of Novel Theranostic Hydrogels with Kartogenin-Grafted USPIO Nanoparticles To Enhance Cartilage Regeneration. ACS applied materials & interfaces. 2019;11(38):34744-54.
518. Placente D, Ruso JM, Baldini M, Laiuppa JA, Sieben JM, Santillán GE, *et al.* Self-fluorescent antibiotic MoO(x)-hydroxyapatite: a nanotheranostic platform for bone infection therapies. Nanoscale. 2019;11(37):17277-92.
519. Hu TY, Frieman M, Wolfram J. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. Nature nanotechnology. 2020;15(4):247-9.
520. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. Clinical microbiology reviews. 2013;26(4):781-91.
521. Shah S. Salivaomics: The current scenario. Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP. 2018;22(3):375-81.
522. Roi A, Rusu LC, Roi CI, Luca RE, Boia S, Munteanu RI. A New Approach for the Diagnosis of Systemic and Oral Diseases Based on Salivary Biomolecules. Disease markers. 2019;2019:8761860.
523. Chen M, Cai W, Zhao S, Shi L, Chen Y, Li X, *et al.* Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. Journal of clinical periodontology. 2019;46(6):608-22.
524. Chen G, Sun Y, Lu F, Jiang A, Subedi D, Kong P, *et al.* A three-dimensional (3D) printed biomimetic hierarchical scaffold with a covalent modular release system for osteogenesis. Materials science & engineering C, Materials for biological applications. 2019;104:109842.
525. Zhang M, Lin R, Wang X, Xue J, Deng C, Feng C, *et al.* 3D printing of Haversian bone-mimicking scaffolds for multicellular delivery in bone regeneration. Science advances. 2020;6(12):eaaz6725.
526. Qi M, Zhang L, Ma Y, Shuai Y, Li L, Luo K, *et al.* Autophagy Maintains the Function of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells to Prevent Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis. Theranostics. 2017;7(18):4498-516.
527. Yin ZY, Yin J, Huo YF, Yu J, Sheng LX, Dong YF. Rapamycin facilitates fracture healing through inducing cell autophagy and suppressing cell apoptosis in bone tissues. European review for medical and pharmacological sciences. 2017;21(21):4989-98.
528. Xiao L, Xiao Y. The Autophagy in Osteoimmunology: Self-Eating, Maintenance, and Beyond. Frontiers in endocrinology. 2019;10:490.
529. Wang T, He H, Liu S, Jia C, Fan Z, Zhong C, *et al.* Autophagy: A Promising Target for Age-related Osteoporosis. Current drug targets. 2019;20(3):354-65.
530. Gholami L, Asefi S, Hooshyarfard A, Sculean A, Romanos GE, Aoki A, *et al.* Photobiomodulation in Periodontology and Implant Dentistry: Part 1. Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery. 2019;37(12):739-65.
531. Gholami L, Asefi S, Hooshyarfard A, Sculean A, Romanos GE, Aoki A, *et al.* Photobiomodulation in Periodontology and Implant Dentistry: Part 2. Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery. 2019;37(12):766-83.
532. Patial S, Blackshear PJ. Tristetraprolin as a Therapeutic Target in Inflammatory Disease. Trends in pharmacological sciences. 2016;37(10):811-21.
533. Pikos MA, Miron RJ. To Drill or to Densify? Clinical Indications for the Use of Osseodensification. Compendium of continuing

education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995). 2019;40(5):276-81; quiz 82.

534. Pagella P, Miran S, Neto E, Martin I, Lamghari M, Mitsiadis TA. Human dental pulp stem cells exhibit enhanced properties in comparison to human bone marrow stem cells on neurites outgrowth. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2020;34(4):5499-511.

535. Jimenez-Rojo L, Pagella P, Harada H, Mitsiadis TA. Dental Epithelial Stem Cells as a Source for Mammary Gland Regeneration and Milk Producing Cells In Vivo. *Cells*. 2019;8(10).

536. Yu N, Yang J, Mishina Y, Giannobile WV. Genome Editing: A New Horizon for Oral and Craniofacial Research. *Journal of dental research*. 2019;98(1):36-45.

537. Fernandes F, Kotharkar P, Chakravorty A, Kowshik M, Talukdar I. Nanocarrier Mediated siRNA Delivery Targeting Stem Cell Differentiation. *Current stem cell research & therapy*. 2020;15(2):155-72.

538. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, *et al*. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*. 2020;12(1):8.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

9. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΝΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι πίνακες Μελέτης, Ονοματολογίας και η Ταξινόμησης των ΜΝΟ του Παραρτήματος Ι, υιοθετήθηκαν από την εκπαιδευτική ύλη του ΜΠΣ «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών¹⁴⁴.

Παράμετρος	PTH (πεπτίδιο)	1,25-(OH) ₂ -D (στεροειδές)	Καλσιτονίνη (πεπτίδιο)
Πηγή	Κύρια κύτταρα παραθυρεοειδών	Εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο	Παραθυλακικά κύτταρα θυρεοειδούς
Παράγοντες έκκρισης	P ορού, οξέωση	PTH PRL	Ca ορού, γαστρίνη, PPIs
Παράγοντες αναστολής έκκρισης	Ca ορού 1,25(OH) ₂ D3	Ca ορού P ορού FGF 23	
Δράση στο Έντερο	Δρα έμμεσα στο έντερο με ενεργοποίηση σύνθεσης 1,25(OH) ₂ D ₃	Ενεργοποιεί ισχυρά την απορρόφηση Ca & P	?
Δράση στους Νεφρούς	- Ενεργοποιεί την 1-α-υδροξυλάση στα μιτοχόνδρια των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων - Αυξάνει την επαναρρόφηση Ca στο άπω σωληνάριο - Αυξάνει την αποβολή P στο εγγύς σωληνάριο	Αυξάνει την επαναρρόφηση Ca	?
Δράση στα Οστά	Ενεργοποιεί τους οστεοβλάστες και έμμεσα τους οστεοκλάστες	Ενεργοποιεί ισχυρά την οστεοκλαστική δράση	Αναστέλλει την οστική απορρόφηση
Τελική δράση	↑ Ca ορού ↓ P ορού	↑ Ca ορού ↑ P ορού	↓ Ca ορού (παροδικά)

Πίνακας 3. Ομοιστασία Ca⁺² και P⁺⁴.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	Ca	P	ALP	PTH	25-OHD	1,25-OHD ₂	Ca ουρ	ΆΛΛΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
1 ^{ος} ΥΠΕΡΠΑΡΑ-	↑	N/↓	↑	↑	N/↓	N/↑	↑	Βιοψία: high turnover με ίνωση Φαιοί όγκοι	Χειρουργική Συντηρ: Cinacalcet	Συνήθως μονήρες αδένωμα Σε άτομα < 40 ετών: έως 10% πιθανότητα κληρονομικών μορφών
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΜΕ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	↑↑	N/↓	↑	↓↓	N/↓	N/↓	↑	Διαβρωτικές αλλοιώσεις οστών	Θερ.καρκίνου κ' υπέρCaαιμίας	Βασικοκυτταρικά καρκινώματα κεφαλής τραχήλου, μαστού, πνεύμονος, ωοθηκών, ΠΜ
ΥΠΕΡΟΥΡΕΟ-	↑	N/↑	↑	↓	N	N/↓	↑	T3, T4 TSH	Διόρθωση υπερθυρεοειδισμού	↑Ca λόγω high turnover
ΥΠΕΡΒΙΤΑΜ.D	↑	N/↑	↓	↓	↑↑	N/↑	↑↑		Διακοπή βιταμίνης D Στεροειδή	Ιστορικό αυξημένης λήψης VitD
ΥΠΟΠΑΡΑ-	↓	↑	↓↓	↓↓	N	↓↓	N/↑	Ασβεστοποίηση των βασικών γαγγλίων Ευρήματα υπόCaαιμίας	Ca & ανάλογα βιταμίνης D	Συνήθως μετά θυρεοειδεκτομή
ΨΕΥΔΟ-ΥΠΟΠΑΡΑ-	↓	↑	↑	↑↑	N	↓↓	↓	Ευρήματα υπόCaαιμίας Οστεοδυστροφία Albright	Ca & ανάλογα βιταμίνης D	ΗΡΠΗ δεν έχει επίδραση στα κύτταρα στόχους λόγω διαταρ. PTH receptor στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο
ΝΕΦΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΦ (high turnover) 2 ^{ος} ΥΠΕΡΠΑΡΑ-	↑/N	↑	↑↑	↑↑	N	↓↓	↓↓	Rugger jersey spine, Osteitis fibrosa	1. Διορθ. N.A. 2. Διορθ. Ps+ Cas 3. Διάτα υπόP 4. Δεσμειτικά P 5. Ανάλογα βιταμίνης D 6. Cinacalcet	Σχετίζεται με μακροχρόνια εξωνεφρική κάθαρση

Πίνακας 4. Εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών.

¹⁴⁴<http://lrms.med.uoa.gr/>

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	Ca	P	ALP	PTH	25-OHD	1.25-OHD	Caουρ	ΆΛΛΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
ΝΕΦΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΦ (low turnover) (ΔΗΛΗΤ.ΑΡΓΙΛΙΟ ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ)	↑/N	↑/N	↓	N/↓	N	↓	↓↓	ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ		PTH οφείλεται σε: 1. Συνέπεια καταστολής PTH 2. Η δηλητηρίαση από Al πλέον σπάνια
ΣΤΙΟΓΕΝΗΣ ΡΑΧΙΤΙΣ ANEP.K + D	↓/N	↓	↑	↑↑	↓↓	↓	↓↓	Οστεομαλακία Υποτονία Μυϊκή αδυναμία Τετανία Bowling μ οστών Dam bell μεταφύς Αύλακα Harrison	Per os VitD	
ΣΤΙΟΓΕΝΗΣ ΡΑΧΙΤΙΣ Avep. Ca	↓/N	↓	↑	↑↑	N	N	↓↓	Ός ανωτέρω	Per os Ca	Ca s- PTH 1.250HVit D
ΣΤΙΟΓΕΝΗΣ ΡΑΧΙΤΙΣ (Avep. P)	N	↓	↑	N	N	N	N	Όχι αλλοιώσεις 2 ^η ΥΠΕΡΠΑΡΑ-	Per os P	Ps - 1.250HD
Ραχίτιδα Ανθεκτική στη βιταμίνη D - Τύπου 1A:	↓	↓	↑	↑	N	↓↓	↓	Οστεομαλακία Εικόνα ραχίτιδας	Ανάλογα βιταμίνης D	1A: Αδρανοποιητική μεταλλαγή .1-α-υδροξυλάσης 1B: Σπάνια, ανεπάρκεια 25-υδροξυλάσης
Ραχίτιδα Ανθεκτική στη βιταμίνη D - Τύπου 2:	↓	↓	↑	↑	N	↑↑	↓	Οστεομαλακία Αλωπεκία Εικόνα ραχίτιδος	Υψηλές δόσεις αναλόγων βιταμίνης D Ασβέστιο	Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις VDR- Σε ορισμένες μορφές συνοδεύεται από καθολική αλωπεκία
Υποφωσφοραμικές κληρονομικές ραχίτιδες- (XLHR, ADHR, ARHR)	N	↓	↑	N/↑	N	N/↓	N	Οστεομαλακία 3άδα 1.Υπό Ραμμία 2. Παραμ. Κάτω άκρων 3. ↓ Ανάστημα	Per os P 1-3g/d Ανάλογα βιταμίνης D	XLHR: Η ποιά συχνή κληρονομική ραχίτιδα ↑ FGF23

Πίνακας 5. Εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών (συνέχεια από Πίνακας 4).

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	Ca	P	ALPH	PTH	25-OHD	1.25-OHD	Caουρ	ΆΛΛΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ
ΥΠΟΦΩΣΦΑΤΑΣΙΑ	↑	↑	↓↓	N/↓	N	N	↑	↓↓ επιμεττάλλωσης Οστεομαλακία Πρώιμη απώλεια οδόντων ↑ PPI, PLP, PEA	ASFOTASE ALPHA	Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις του μη ειδικού ισοενζύμου της ALPH (νεφροί, οστά, ήπαρ)
Σ.FANCONI	N	↓	N/↑	N	N	N/↓	N/↑	Υπερουρία Glu-ουρία Glu πλάσμ. κφ Αμινοξουρία Απεκρ.HCO3 HCO3 πλάσμ. Ραχίτιδα Οστεομαλακία	P VitD HCO ₃	<u>Αίτια</u> <u>Παιδιά:</u> - Σ. Συσσώρευσης λυσοσωματίων -Κυστίωση <u>Ενήλικες:</u> -Πολ.Μυέλωμα

Πίνακας 6. Εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών (συνέχεια από Πίνακας 4).

↑ Ca	↓ Ca	κ.φ. Ca	↑ P	↓ P
1 ^ο Υπερπαρα- Υπερθυρεοειδ- Δηλητ. VitD Κακοήθεια χωρίς οστικές μεταστ. Κακοήθεια με οστικές μεταστ. Πολλαπλό μυέλωμα Λέμφωμα Σαρκοείδωση Σ.Milk-Alkali Ακινητοποίηση N.Addison Υποφωσφατασία	Υποπαρα- Ψευδοϋποπαρα- Νεφρ.οστεοδυστρ. (high turnover) Σιτιογενήςραχιτ. (ανεπVitD) Σιτιογενήςραχιτ. (ανεπ. Ca) Κληρονομ. ραχιτ. (τύπος I, τύπος II)	Οστεοπόρωση Ψευδοψευδοϋποπαρα- Υποφωσφατασιμ. ραχτισιμός	Δηλητ. VitD Υποπαρα- Νεφρ.Οστεοδυστρ. Υποφωσφατασία Σαρκοείδωση Σ. Milk - Alkali Ακινητοποίηση	1 ^ο Υπερπαρα- Σιτιογ. ραχιτ. (ανεπ. VitD) Σιτιογ. ραχιτ. (ανεπ. Ca) Σιτιογ. ραχιτ. (ανεπ.P) Ανθεκτική στη βιταμίνη D ραχίτιδα (1 και 2) Υποφωσφοραμικές ραχίτιδες

Πίνακας 7. Μεταβολικά νοσήματα των οστών: ΔΔ με βάση τα βιοχημικά δεδομένα.

↑ PTH	↓ PTH	κ.φ. PTH	↑ 1,25 OH VitD	↓ 1,25 OH VitD	κ.φ. 1,25 OHVitD
1 ^ο Υπερπαρα- ΨευδοΥποπαρα- Νεφρική Οστεοδυστρ. Σιτιογενήςραχιτ. (ανεπ VitD) Σιτιογενήςραχιτ. (ανεπ. Ca) Ανθεκτική στη βιταμίνη D ραχίτιδα (1 και 2)	Υπερθυρεοειδ- Υποπαρα- Δηλητ. VitD Κακοήθεια χωρίς οστικές μεταστ. Κακοήθεια με οστικές μεταστ. Πολλαπλό μυέλωμα Υποφωσφατασία Λέμφωμα Σαρκοείδωση Σ.Milk-Alkali Ακινητοποίηση	Οστεοπόρωση ΨευδοψευδοΥποπαρα- Υποφωσφοραμικές Ραχίτιδες	1 ^ο Υπερπαρα- Ανθεκτική στη βιταμίνη D ραχίτιδα (τύπος 2)	Κακοήθεια με οστ. μεταστάσεις Κακοήθεια χωρίς μεταστ. Πολ. Μυέλωμα Λέμφωμα Υποπαρα- Ψευδοϋποπαρα- Νεφρ. Οστεοδυστρ. Σιτιογ.ραχιτ. (ανεπ. VitD) Κληρον. Ραχιτ. (τύπος I)	Οστεοπόρωση

Πίνακας 8. Μεταβολικά νοσήματα των οστών: ΔΔ με βάση τα βιοχημικά δεδομένα (συνέχεια από Πίνακας 7).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

10. ΚΡΑΝΙΟΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΕΜΠΛΟΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

ΙΙ.1 Μη νεοπλασματικές Αιματολογικές Νόσοι

- * Δρεπανοκυτταρική Αναιμία
- * Μεσογειακή Αναιμία

ΙΙ.2 Νεοπλασματικές Αιματολογικές Διαδικασίες

- * Λέμφωμα
- * Πολλαπλό Μυέλωμα
- * Οξεία Μυελοειδής Λευχαιμία
- * Ιστιοκυττάρωση Langerhans
- * Οστικές Μεταστάσεις

ΙΙ.3 Ενδοκρινολογικές & Μεταβολικές Παθήσεις ¹

- * Οστεοπόρωση
- * Οστεομαλακία
- * Υπερπαραθυρεοειδισμός
- * Ακρομεγαλία
- * Κρυσταλλογενείς Αρθρίτιδες –Ουρική & Ψευδοουρική

ΙΙ.4 Οστικές Δυσπλασίες

- * Ινώδης Δυσπλασία
- * Νόσος Paget
- * Οστεοπέτρωση
- * Ατελής Οστεογένεση
- * Βλεννοπολυσακχαριδώσεις

ΙΙ.5 Νόσοι συσχετιζόμενες με φαρμακευτική αγωγή

- * Οστεονέκρωση γνάθων σχετιζόμενη με φαρμακευτική αγωγή
- * Φθοριάσεις

ΙΙ.6 Φλεγμονώδους Αιτιολογίας Νόσοι

- * Σαρκοείδωση
- * Αρθρίτιδες (Ρευματική, Ψωριασική)

¹Σ.Σ. ? Σακχαρώδης Διαβήτης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

11. ΑΙΤΙΑ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΔΕΙΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ ΚΑΙ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ¹⁴⁵

Αδενοϊοί

Αλφαϊοί

Αρθρίτιδα συνδεόμενη με αιμόφιλο της ινφλουέντζας τύπου Β

Μελιτοκοκκική αρθρίτιδα

Αρθρίτιδα συνδεόμενη με λοίμωξη κολποκοιλιακής αναστόμωσης

Μηνιγγιτιδοκοκκική αρθρίτιδα

Πνευμονιοκοκκική αρθρίτιδα

Ασπεργίλλωση

Βιλαρζίαση

Βλαστομυκητίαση

Σποροτρίχωση

Στρογγυλοειδίαση

Σύνδρομο αρθρίτιδας-δερματίτιδας συνδεόμενο με εντερική παράκαμψη

Σύνδρομο γονοκοκκικής αρθρίτιδας - δερματίτιδας - τενοντοελυτρίτιδας

Αρθρίτιδα/αρθραλγίες συνδεόμενες με ακμή

Νόσος Whipple

Υμενίτιδα από ξένο σώμα

Φιλαρίαση

Οστεοαρθρικές εκδηλώσεις λέπρας

Οστεοαρθρικές εκδηλώσεις φυματίωσης

Οστεΐτιδα και σηπτική αρθρίτιδα από σαλμονέλα

Παρβοϊός Β19

Πυρετός βραχυδών ορέων

Ρετροϊός-5 (HRV-5)

Σεντοσπορίαση

Σηπτική αρθρίτιδα

Σηπτική αρθρίτιδα από Mycobacterium Phlei

Σηπτική αρθρίτιδα ισχίου

Σηπτική αρθρίτιδα ώμου

¹⁴⁵ <http://www.e-rheumatology.gr/medical-articles/83>

Σηπτική αρθρίτιδα ιερολαγονίων

Ιός ηπατίτιδας Α

Η λοίμωξη από ιό τη ηπατίτιδας Α συνδέεται με αρθραλγίες και εξάνθημα (στο 10-14% των

Ιός ηπατίτιδας Β

Λοιμώδεις αρθρίτιδες και οστεομυελίτιδα

Ιός λευχαιμίας εκ Τ-λεμφοκυττάρων τύπου Ι (HTLV-I)

Ιός παρωτίτιδας

Ιστοπλάσμωση

Κοκκιδιομυκητίαση

Κυτταρομεγαλοϊός Δαμαλίαση

Νόσος Lyme

Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

Ελονοσία – Μπαμπεσίωση

Εντεροϊοί

Ιοί ECHO

Ιός Coxsackie Β

Ιός ανεμοβλογιάς - έρπητα ζωστήρα

Ιός ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Ιός απλού έρπητα

Ιός ερυθράς

Ιός ευλογιάς

Ιός ηπατίτιδας C

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

12. ΓΕΝΙΚΟΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

<i>I. Φάρμακα</i>	Κορτικοστεροειδή Διφωσφονικά
<i>II. Περιβαλλοντικοί παράγοντες</i>	Αλκοόλ Κάπνισμα Δηλητηρίαση από μόλυβδο, Νόσος των δυτών, Δυσβαρική Οστεονέκρωση
<i>III. Μυοσκελετικές παθήσεις</i>	Τραύμα Νόσος Legg-Calve-Perthes Αναπτυξιακή δυσπλασία ισχίου Επιφυσιολίσθηση μηριαίας κεφαλής
<i>IV. Μεταβολικά νοσήματα</i>	Λιπώδης εμβολή Παγκρεατίτιδα Ηπατική ανεπάρκεια Εγκυμοσύνη Νόσος του Gaucher Υπερπαραθυρεοειδισμός Υπερλιπιδαιμία Σακχαρώδης διαβήτης
<i>V Αιματολογικά νοσήματα</i>	Δρεπανοκυτταρική αναιμία, Αιμοσφαιρινοπάθειες Θαλασσαιμία Θρομβοφιλία Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη Θρομβοφλεβίτιδα
<i>VI. Ρευματολογικά νοσήματα</i>	Ρευματοειδής αρθρίτιδα Αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο Νεκρωτική αγγειίτιδα Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου Πολυμυοσίτιδα, Σαρκοείδωση Μικτή νόσος κολλαγόνου
<i>VII. Κακοήθειες</i>	Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Έκθεση σε ακτινοβολήση.
<i>VIII. Φλεγμονώδεις νόσοι</i>	Οστεομυελίτιδα Μηνιγγίτιδα (ΣΟΑΣ) – SARS (Σοβαρό Οξύ ΣΟΣ Αναπνευστικό Σύνδρομο) Φυματίωση HIV1
<i>IX. Μεταμοσχεύσεις οργάνων</i>	

Πίνακας 9. Γενικοί αιτιολογικοί παράγοντες οστεονέκρωσης.

12.1. ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΟΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΓΝΑΘΟΥ

- I. Οστεονέκρωση από Φώσφορο (Μέσα 18^ο-Αρχές 20^ο αιώνα)
- II. Οστεοακτινονέκρωση (Osteoradionecrosis, ORN)
- III. Οστεονέκρωση από Φαρμακευτική αγωγή σε ογκολογικούς ασθενείς
- IV. Οστεονέκρωση σε αντιοστεοπορωτική αγωγή