



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΤΟΥ ΗΛΙΑ ΡΟΤΖΙΩΚΟΥ
ΙΑΤΡΟΥ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΥ

**«Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΩΝ ΠΕΠΕΡΑΣΜΕΝΩΝ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ (FINITE ELEMENT ANALYSIS) ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΗΣ
ΠΟΣΟΤΙΚΗΣ ΑΞΟΝΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ (QCT) ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ
ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ MD, Ph.D,
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΑΘΗΝΑ 2022



NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL

**POST-GRADUATE PROGRAM
METABOLIC BONE DISEASES**

**QCT - BASED FINITE ELEMENT ANALYSIS FOR PREDICTION OF BONE
STRENGTH**

MASTER THESIS

ILIAS ROTZIOKOS

Supervisor: Konstantinos D Stathopoulos MD, Ph.D.,
University of Athens, Medical School

ATHENS 2022

Βιογραφικό σημείωμα

Ακαδημαϊκή εκπαίδευση

Πτυχίο Ιατρικής από το Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών σε διάρκεια 6 ετών με βαθμό Λίαν Καλώς και επί μέρους βαθμολογία στο μάθημα της Ακτινολογίας 10. (2010)

Τίτλος Ιατρικής ειδικότητας **Ακτινοδιαγνωστικής** (2017)

Μεταπτυχιακός φοιτητής στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών «Μεταβολικά Νοσήματα Οστών»

Δεξιότητες και Ικανότητες

Γνωμάτευση και έλεγχος ποιότητας των μετρήσεων οστικής πυκνότητας στο ΚΥ Νέας Φιλαδέλφειας και στο ΚΥ Καπανδριτίου.

Γνωμάτευση πλήθους Ακτινογραφιών ενηλίκων και παιδών καθ' όλη τη διάρκεια της ειδικότητας στο ΓΝ Καστοριάς, για ένα τρίμηνο στο Γ.Ν Παιδών Πεντέλης στο ΚΥ Νέας Φιλαδέλφειας, και στην μέχρι τώρα παρουσία μου στο ΚΥ Καπανδριτίου.

Γνωμάτευση πλήθους Υπερήχων κατά την διάρκεια της ειδικότητας μου στο ΓΝ Καστοριάς, στο ΓΝ Σισμανόγλειο, για ένα τρίμηνο στο Γ.Ν Παιδών Πεντέλης και στο ΚΥ Καπανδριτίου.

Γνωμάτευση Μαστογραφιών –Υπερήχων μαστών κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης μου στο ΓΝ Καστοριάς και το ΓΝΑ Σισμανόγλειο.

Γνωμάτευση Αξονικών Τομογραφιών ιδίως στο διάστημα της ειδικότητας στο ΓΝΑ Σισμανόγλειο.

Βασική γνώση Μαγνητικού Συντονισμού κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης μου ως ειδικευόμενος στο ΓΝΑ Σισμανόγλειο.

Βασική γνώση υπερηχογραφήματος καρδιάς στην μέχρι τώρα παρουσία μου στο ΚΥ Καπανδριτίου.

Ιστορικό εργασίας

Αύγουστος 2020 έως και σήμερα: *Επικουρικός Επιμελητής Β' Ακτινοδιαγνωστικής* στο Κ.Υ Καπανδριτίου, με καθήκον τη γνωμάτευση ακτινογραφιών και τη διενέργεια και γνωμάτευση υπερήχων ενηλίκων και παιδών. Έλεγχος και γνωμάτευση των μετρήσεων οστικής πυκνότητας.

Απρίλιος 2018 έως Απρίλιος 2019: *Επικουρικός Επιμελητής Β' Ακτινοδιαγνωστικής* στο Κ.Υ Νέας Φιλαδέλφειας, με καθήκον τη γνωμάτευση ακτινογραφιών ενηλίκων και παιδών. Έλεγχος και γνωμάτευση των μετρήσεων οστικής πυκνότητας.

Αύγουστος 2013 έως και Ιανουάριος 2017 *Ειδικευόμενος Ακτινοδιαγνωστικής* στο ΓΝΑ Σισμανόγλειο με εκπαίδευση στα Υπερηχογραφήματα – Triplex την Αξονική Τομογραφία, τις Μαστογραφίες, τη Μαγνητική Τομογραφία και την Επεμβατική Ακτινολογία. Μεσοδιάστημα ενός τριμήνου εκπαίδευση στην Παιδιατρική Ακτινολογία στο ΓΝ Παίδων Πεντέλης

Αύγουστος 2011 έως Ιούλιος 2013: *Ειδικευόμενος Ακτινοδιαγνωστικής* στο Γ.Ν Καστοριάς με εκπαίδευση στα Υπερηχογραφήματα, Μαστογραφίες, Πυελογραφίες, Αξονικός Τομογράφος

Δεκέμβριος 2010 έως Αύγουστος 2011: *Υποχρεωτική Υπηρεσία Υπαίθρου* στο άγονο Π.Ι Λογγάστρας Λακωνίας και από Οκτώβριο 2017 έως Φεβρουάριο 2018 το υπόλοιπο της Υποχρεωτικής Υπηρεσίας Υπαίθρου στο άγονο ΠΙ Δολιανών.

Δημοσιεύσεις-Ανακοινώσεις

“The contribution of finite element analysis (FEA) in the assessment of pharmacological therapy outcomes in patients with postmenopausal osteoporosis: a literature review” Ilias Rotziokos, JRPMS (Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System), 2021.

“Η εφαρμογή της μεθόδου της Ανάλυσης των Πεπερασμένων Στοιχείων (FEA) στα οστά με την βοήθεια της Ποσοτικής Αξονικής Τομογραφίας(QCT)”, Η. Ροτζιώκος. Περιοδικό ΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ (επίσημη έκδοση Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης), τόμος 19^{ος}, τεύχος 1^ο, Ιανουάριος έως Μάρτιος 2020.

“Σπάνια περίπτωση ολισθαίνουσας βουβωνοκήλης και προβολής εντός αυτής ευμεγέθους εκκολπώματος ουροδόχου κύστης. Απεικόνιση υπό U/S και ενδοφλέβια ουρογραφία”. Λάμπρου Αθ., Ροτζιώκος, Λεονάρδου Π., Μπώκου Θ., Ιωακείμ Φ., Λυσιώτης Φ., Σιδεράς Γ. Ελεύθερη Ανακοίνωση στο XIX Πανελλήνιο Ακτινολογικό Συνέδριο 19-21 Δεκεμβρίου 2014.

“Accesory cardiac bronchus”, V.Tzeliou, A. Karvelis, I.Rotziokos, M.Tsemianidou-Kougioumzidou, P. Marmareli. EURORAD 2013

“Giant fibrous tumor of the pleura” V.Tzeliou, A. Karvelis, I.Rotziokos, M.Tsemianidou-Kougioumzidou, P. Marmareli. EURORAD 2013

Περίληψη

Η μέθοδος της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων που βασίζεται στις εικόνες της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας, αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της οστικής αντοχής. Στην παρούσα διπλωματική εργασία, αναλύονται οι βασικές αρχές της μεθόδου, στοιχειοθετείται η εγκυρότητα της και παρατίθενται οι βασικές εφαρμογές της μεθόδου στα οστά. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην χρήση της μεθόδου για την αξιολόγηση φαρμακευτικών παραγόντων για την θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Λέξεις Κλειδιά: Finite Element Analysis, Treatment, Osteoporosis

Abstract

Quantitative computed tomography (QCT) based Finite Element Analysis (FEA), is a useful tool for the evaluation of bone strength. In this master thesis the basic principles of this method, validation studies and the most important uses in bones were analysed. Emphasis is given for the evaluation of osteoporosis treatment.

Key words: Finite Element Analysis, Treatment, Osteoporosis

Περιεχόμενα

<i>Βιογραφικό σημείωμα</i>	<i>III</i>
<i>Περίληψη</i>	<i>VI</i>
<i>Περιεχόμενα</i>	<i>VIII</i>
<i>Πίνακας Εικόνων</i>	<i>XII</i>
<i>Πίνακας Πινάκων</i>	<i>XVII</i>
<i>Πρόλογος</i>	<i>XVIII</i>
1. Εισαγωγή	1
2. Στάδια μελέτης των ανθρώπινων οστών με την μέθοδο της ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων με τη χρήση αξονικού τομογράφου	3
2.1. Τμηματοποίηση	3
2.2. Δημιουργία πλέγματος	4
2.3. Εκτίμηση των ιδιοτήτων του υλικού	4
2.4. Περιοριστικές συνθήκες (boundary conditions) και φορτία (loads)	5
2.5. Η λύση της εξίσωσης των πεπερασμένων στοιχείων	7
2.6. Μετά-υπολογιστική επεξεργασία	7
3. Η εγκυρότητα της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων στα ανθρώπινα οστά	8
4. Σημαντικές μελέτες που τεκμηριώνουν την εγκυρότητα της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων και την υπεροχή της μεθόδου έναντι άλλων μεθόδων στην εκτίμηση της οστικής αντοχής	11
4.1. Μελέτες εγκυρότητας και μελέτες που αναδεικνύουν την υπεροχή της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων συγκριτικά με άλλες μεθόδους για την αξιολόγηση της αντοχής του ισχίου	11
4.1.1. Μέτρια ακρίβεια πρόβλεψης του σημείου θραύσης με γραμμική FEA	11

4.1.2.	Βελτιωμένη πρόβλεψη του σημείου θραύσης με μη γραμμική FEA συγκριτικά με την γραμμική FEA	12
4.1.3.	Πρόβλεψη της αντοχής και της παραμόρφωσης στο εγγύς μηριαίο	13
4.1.4.	Ανωτερότητα της FEA έναντι της DXA και της QCT στην πρόβλεψη της οστικής αντοχής του μηριαίου οστού	14
4.1.5.	Καλύτερη προσέγγιση του κινδύνου κατάγματος στο ισχίο, με την FEA από ότι με την BMD	15
4.2.	Μελέτες εγκυρότητας και μελέτες που αναδεικνύουν την υπεροχή της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων έναντι άλλων μεθόδων για την αξιολόγηση της αντοχής των σπονδύλων	16
4.2.1.	Πρόβλεψη της δυσκαμψίας και του φορτίου θραύσης σε οστεοπορωτικούς σπονδύλους	16
4.2.2.	In vivo αξιολόγηση της σπονδυλικής αντοχής και ανάδειξη της υπεροχής της FEA έναντι της DXA στην ανίχνευση σπονδυλικού κατάγματος	16
4.2.3.	Ανωτερότητα της FEA συγκριτικά με την QCT στην πρόβλεψη της αντοχής των σπονδύλων	17
4.3.	Η εγκυρότητα της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας για οστεοπόρωση στην σπονδυλική στήλη	19
5.	Τα κύρια πεδία εφαρμογής της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την εκτίμηση της αντοχής των οστών	20
5.1.	Χρήση της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την μελέτη της αγωγής για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση in vivo	20
5.1.1.	Υπεροχή της υπολογιζόμενης από την FEA σπονδυλικής αντοχής έναντι της QCT, DXA σε θεραπεία με αλενδρονάτη	20
5.1.2.	Χρονοεξαρτώμενη δράση των διφωσφονικών	21
5.1.3.	Ριζενδρονάτη	22
5.1.4.	Ιβανδρονάτη	23
5.1.5.	Διφωσφονικά και άτυπα κατάγματα.	24
5.1.6.	Δενοσουνάμπη - Μελέτη FREEDOM	24
5.1.7.	FREEDOM – εναλλακτική smooth FEA μεθοδολογία	25
5.1.8.	Αξιολόγηση με FEA της θεραπείας με τεριπαρατίδη, για 24 μήνες	26
5.1.9.	Μελέτη της επίδρασης της Τεριπαρατίδης – EUROFORS study	27
5.1.10.	Μελέτη της επίδρασης της τεριπαρατίδης σε κνήμη και κερκίδα	28
5.1.11.	Σύγκριση της τεριπαρατίδης με την αλενδρονάτη	29

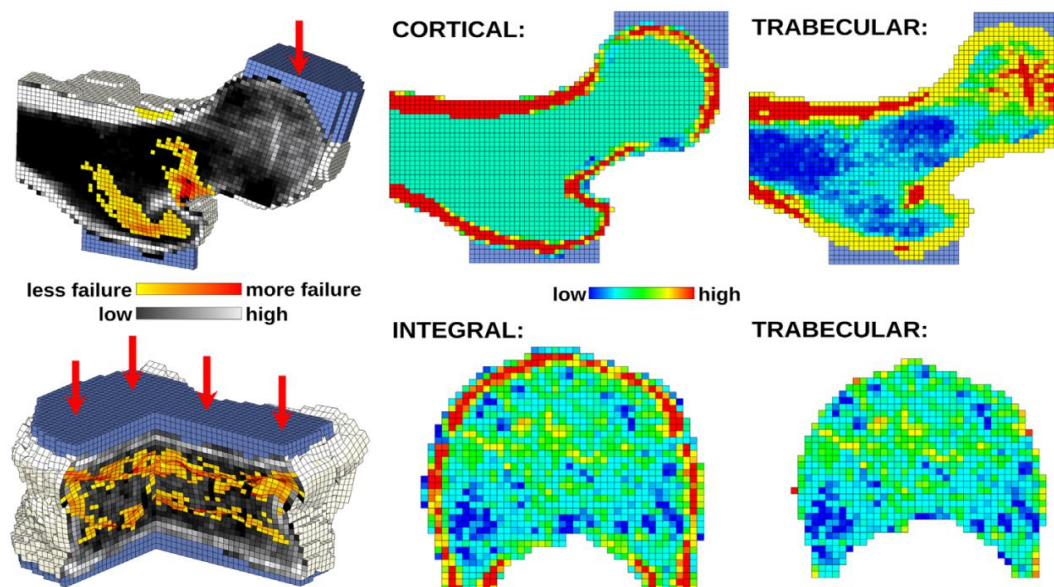
5.1.12.	Θεραπεία με τεριπαρατίδη μετά από θεραπεία με Αλενδρονάτη ή Ριζενδρονάτη	31
5.1.13.	Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τεριπαρατίδη, παραθορμόνη (PTH 1-84) και του ζολενδρονικού οξέος στον περιφερικό σκελετό	32
5.1.14.	Σύγκριση της ρομοσοζουμάμπης με την τεριπαρατίδη	33
5.1.15.	Θεραπεία με ρομοσοζουμάμπη για έξι μήνες	34
5.1.16.	Η μελέτη 'Παραθορμόνης και Αλενδρονάτης'	35
5.1.17.	Η δράση της Τεριπαρατίδης, της Δενοσουμάμπης και του συνδυασμού τους στην οστική αντοχή και παραμόρφωση της κερκίδας και της κνήμης.	37
5.1.18.	Η εκτίμηση της προσθήκης τεριπαρατίδης σε υφιστάμενη αγωγή, έναντι της αλλαγής της αγωγής σε τεριπαρατίδη	38
5.1.19.	Μελέτη της συνδυαστικής θεραπείας με παραθορμόνη (PTH 1-84) και ιβανδρονάτη στην κερκίδα και την κνήμη	40
5.2.	Αξιολόγηση με την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων της θεραπευτικής αγωγής της οστεοπόρωσης σε πειραματόζωα	41
5.2.1.	Μελέτη της μεταβολής της τάσης (stress), όπως αυτή μετράται από την βασιζόμενη στην microCT FEA, σε θεραπεία με αλενδρονάτη	41
5.2.2.	Μελέτη της χορήγησης παραθορμόνης στην κνήμη με microCT	42
5.2.3.	Η επίδραση της θεραπείας με τεριπαρατίδη στην σπονδυλική στήλη	43
5.3.	Η χρήση μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων οστών στην μελέτη της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης	45
5.3.1.	Χορήγηση τεριπαρατίδης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση	45
5.3.2.	Χορήγηση ιβανδρονάτης σε άνδρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση	46
5.4.	Η χρήση μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων οστών στην μελέτη των οστικών μεταβολών σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού	48
5.4.1.	Μελέτη της θεραπείας με Τεριπαρατίδη σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού	48
5.5.	Η χρήση μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων στην μελέτη της επαγόμενης από τα γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης	50
5.5.1.	Υπεροχή της FEA και της QCT έναντι της DXA στην εκτίμηση αντρών με επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση	51
5.5.2.	Χορήγηση ριζενδρονάτης σε ασθενείς με επαγόμενη από τα γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση	52
5.5.3.	Χορήγηση τεριπαρατίδης ή ριζενδρονάτης σε άντρες με επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση	54

5.6. Η χρήση της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την εκτίμηση της αντοχής του οστού σε μεταμοσχευμένους ασθενείς	55
5.6.1. Μελέτη της επίδρασης της δανοσουμάμπης στην οστική αντοχή με την μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων, σε μεταμοσχευμένους ασθενείς	55
5.7. Η χρήση της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την αξιολόγηση της οστικής αντοχής σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση	57
5.7.1. Αξιολόγηση μέσω FEA της χορήγησης τεριπαρατίδης σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση	57
5.8. Η χρήση της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την αξιολόγηση της οστικής αντοχής με την εφαρμογή χειρουργικών τεχνικών στην σπονδυλική στήλη	58
5.8.1. Μελέτη με FEA της επίδρασης της οστεοπόρωσης σε σπονδυλοδεσία	58
5.8.2. Εκτίμηση της υπολογιζόμενης από την FEA οστικής δυσκαμψίας στη σπονδυλική στήλη με την εφαρμογή τεσσάρων διαφορετικών μεθόδων σπονδυλοδεσίας	60
5.8.3. Επίδραση της σπονδυλοπλαστικής στους παρακείμενους σπόνδυλους	62
5.9. Συμβολή της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων στην μελέτη της φυσικής εξέλιξης των οστεοπορωτικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης	63
5.9.1. Σύγκριση μέσω της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων ενός οστεοπενικού Ο1 σπονδύλου και ενός με φυσιολογικό T score	63
5.9.2. Μελέτη της εξέλιξης οστεοπορωτικού κατάγματος σε δύο συνεχείς εξετάσεις στον Θ12 σπόνδυλο	64
6. Συμπεράσματα	65
7. Βιβλιογραφία	68

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1: Τα βήματα για την εισαγωγή, ανάλυση και τελική επεξεργασία των δεδομένων της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων. (Τροποποιημένο από IMAI, 2015)(7)..... 3

Εικόνα 2 Αρχικά η εικόνα τμηματοποιείται για την απομόνωση του Ο1 σπονδύλου. Στη συνέχεια δημιουργείται το πλέγμα(mesh) των στοιχείων. Οι ιδιότητες που προσδίδονται στο κάθε στοιχείο υπολογίζονται μέσω της πυκνομέτρησης της QCT. Υπολογίζονται οι περιοριστικές συνθήκες (boundary conditions) και εφαρμόζεται εικονικό φορτίο (load) 1 MPa. Η πίεση κατανέμεται από την άνω επιφυσιακή πλάκα σε όλο τον σπόνδυλο. Το μοντέλο FEA λύνεται για τον καθορισμό της κατανομής του von Mises stress στο σπονδυλικό σώμα. (τροποποιημένο από Carpenter, 2021)(5). 5



Εικόνα 3: Στην πρώτη στήλη απεικονίζεται τρισδιάστατο μοντέλο πεπερασμένων στοιχείων, στο οποίο φαίνονται με διαβαθμίσεις χρώματος οι περιοχές πιθανής οστικής αστοχίας(failure) μετά από εικονική φόρτιση μέσω ενός στρώματος πλαστικού (μπλε), σε συνθήκες πλάγιας πτώσης στο ισχίο και συμπίεσης σε σπόνδυλο. Με την κλίμακα του γκρι απεικονίζεται η κατανομή της ογκομετρικής BMD. Στις επόμενες δύο στήλες απεικονίζονται δυσδιάστατα μοντέλα πεπερασμένων στοιχείων στα οποία απεικονίζεται η οστική αντοχή (strength) για το φλοιώδες (cortical) και

σπογγώδες(trabecular) διαμέρισμα. Integral: το σπογγώδες και φλοιώδες οστό μαζί. Με χρώμα απεικονίζονται οι ιδιότητες του υλικού(material properties).(τροποποιημένο από T. M. Keaveny και λοιποί (2017)(21). 6

Εικόνα 4: Η σχέση του μετρούμενου με τις μηχανικές δοκιμασίες φορτίου θραύσης (F_{Meas}) σε σχέση με το υπολογιζόμενο με την μη γραμμική ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων φορτίο θραύσης($F_{Fe(Nonlinear)}$). 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την παλινδρόμηση (regression) (κοντές παύλες) και πληθυσμού (population)(μακριές παύλες. Υπάρχει αυξημένη προβλεπτική αξία της $F_{Fe(Nonlinear)}$ ως προς την F_{Meas}). (Τροποποιημένο από J. H Keyak (2001)(26). 12

Εικόνα 5: Σχέση μεταξύ φορτίων θραύσης όπως προβλέπονται από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων και αυτών που μετρούνται από την μηχανική δοκιμή. 95% διάστημα εμπιστοσύνης(confidence interval)για την παλινδρόμηση(regression) (κοντές παύλες) και πληθυσμού (population) (μακριές παύλες). Τροποποιημένο από Masahiko Bessho και λοιποί (2006)(28). 13

Εικόνα 6:Η μηχανικά υπολογιζόμενη αντοχή σχετιζόμενη με την υπολογιστικά μετρούμενη μέσω της QCT, DXA και FEA αντοχή. (τροποποιημένο από Cody και λοιποί (1999) (25). 14

Εικόνα 7: Η διαφορά της οστικής πυκνότητας (BMD) και της σπονδυλικής αντοχής μεταξύ της ομάδας που έχει υποστεί κάταγμα και της ομάδας χωρίς κάταγμα είναι στατιστικά σημαντική αν και υπερέχει στην προβλεπτική ικανότητα κατάγματος η σπονδυλική αντοχή ($p<0001$ για την σπονδυλική αντοχή, έναντι $p<0,005$ για την BMD (τροποποιημένο από Kazuro Imai και λοιποί (2008))(37). 17

Εικόνα 8: Η σχέση μεταξύ της αντοχής όπως υπολογίζεται από την μηχανική δοκιμασία(Compressive strength) και της αντοχής και δυσκαμψίας όπως υπολογίζονται από την FEA (F_{FE} , K_{FE}) καθώς και της οστικής πυκνότητας όπως υπολογίζεται από την QCT(BMD_{QCT}) (τροποποιημένο από R. Paul Crawford και λοιποί (2003))(33). 18

Εικόνα 9:Μέσες αλλαγές από την έναρξη της θεραπείας με αλενδρονάτη για την υπολογιζόμενη από τη FEA σπονδυλική αντοχή, την vBMD και την aBMD(τροποποιημένο από Imai κ.(2011)(39). 21

Εικόνα 10: Η σχέση της τάσης αντοχής σε αστοχία (failure stress) με τον χρόνο θεραπείας με διφωσφονικά (τροποποιημένο από Ward και λοιποί (2016)(41). 22

Εικόνα 11: Μέση ποσοστιαία μεταβολή της αντοχής του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης, για την ομάδα ελέγχου και την ομάδα που έλαβε δενοσουμάμπη, όπως διαμορφώθηκε από την μελέτη με FEA T. M. Keaveny και λοιποί, 2013)	25
Εικόνα 12: Βασιζόμενα στην QCT μοντέλα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων του Ο3 σπονδύλου, πριν και μετά από την θεραπεία με τεριπαρατίδη. Η θεραπεία βελτίωσε τις ιδιότητες του οστού ως υλικού(material properties), όπως για παράδειγμα στο απεικονιζόμενο μέτρο ελαστικότητας (elastic modulus), που είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση στην συνολικά υπολογιζόμενη σπονδυλική αντοχή στην συμπίεση.(Τροποποιημένο από M. Kleerekoper και λοιποί (2014)(47).	27
Εικόνα 13:Τρισδιάστατη και δισδιάστατη απεικόνιση του ισχίου. Οι χρωματικές διαβαθμίσεις κάθε κόμβου, ανταποκρίνονται στην μετρούμενη από την QCT οστική πυκνότητα. Εικονικές φορτίσεις εφαρμόζονται στην κεφαλή του μηριαίου(50).	30
Εικόνα 14:Ποσοστιαίες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας στο υπολογιζόμενο από την FEA φορτίο θραύσης στην κερκίδα και την ωλένη. Παρατηρείται μείωση του φορτίου θραύσης και κατ' επέκταση της οστικής αντοχής σε θεραπεία με παραθορόνη(PTH 1-84).(τροποποιημένο από Hansen και λοιποί (2013) (52).	33
Εικόνα 15: Μέσες ποσοστιαίες μεταβολές στην οστική αντοχή της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου όπως υπολογίζεται από την FEA, τον 12 ^ο μήνα της θεραπείας με εικονικό φάρμακο, τεριπαρατίδη και ρομοσοζουμάμπη. Είναι σαφής η υπεροχή της ρομοσοζουμάμπης έναντι της θεραπείας με τεριπαρατίδη ιδιαίτερα στο ισχίο.(* $p < 0,05$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, † $p < 0,05$ σε σύγκριση με την τεριπαρατίδη) (τροποποιημένο από T. M. Keaveny και λοιποί (2017)(21).	34
Εικόνα 16:Μέσες ποσοστιαίες αλλαγές της υπολογιζόμενης από τη FEA αντοχής του ισχίου κατά την διάρκεια δύο ετών παρακολούθησης. PTH – PLB η ομάδα που έλαβε τον πρώτο χρόνο PTH 1-84 και τον δεύτερο εικονικό φάρμακο. PTH-ALN η ομάδα που έλαβε τον πρώτο χρόνο PTH 1-84 και κατόπιν αλενδρονάτη. CMP- ALN η ομάδα που έλαβε τον πρώτο χρόνο συνδυαστική θεραπεία με PTH 1-84 και αλενδρονάτη και το δεύτερο έτος αλενδρονάτη. ALN –ALN που έλαβε το πρώτο έτος αλενδρονάτη και το δεύτερο έτος συνέχισε επίσης με αλενδρονάτη. * $p < 0,05$.(Τροποποιημένο από T. M. Keaveny και λοιποί (2008) (54).	36

Εικόνα 17: Μέση ποσοστιαία μεταβολή της υπολογιζόμενης από τη FEA δυσκαμψίας (stiffness) και φορτίου θραύσης (fracture load) μετά από 24 μήνες θεραπείας, στο άνω τμήμα της κερκίδας και στην ωλένη. * p value < 0,05..... 37

Εικόνα 18: Παρατηρούμενες μεταβολές της vBMD και της αντοχής, ανάμεσα στις ομάδες που προστέθηκε (Add) και τις ομάδες που η αγωγή άλλαξε (Switch) σε τεριπαρατίδη. RLX= Ραλοξιφαίνη, ALN= Αλενδρονάτη. Στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες για την σπονδυλική στήλη. Στο ισχίο, για τις ασθενείς υπό θεραπεία με αλενδρονάτη όμως δεν υπήρχε σαφές όφελος για την ομάδα που άλλαξε την αγωγή της σε τεριπαρατίδη. (F. Cosman και λοιποί (2012) (57)..... 39

Εικόνα 19: Στεφανιαία τομή στην μεσότητα του σπόνδυλου ωθηκεκτομημένων πειραματόζων στα οποία χορηγήθηκε τεριπαρατίδη για 18 μήνες (PTH5) ή τεριπαρατίδη για 12 μήνες και μετά για 6 μήνες εικονικό φάρμακο (PTH5W) ή εικονικό φάρμακο εξ αρχής (OVX). Με την βοήθεια των πεπερασμένων στοιχείων, προσομοιάζονται εικονικά, συμπίεστικά φορτία 100N. Σημαντικά χαμηλότερη ελέγχεται η παραμόρφωση στις ομάδες που έλαβαν αγωγή με τεριπαρατίδη. (τροποποιημένο από M. Sato και λοιποί (2000), (62). 44

Εικόνα 20: Τα κόκκινα τετραγωνίδια στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη, ενός από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αντιπροσωπεύουν ευάλωτες για κάταγμα περιοχές. Στην δεύτερη εικόνα, μετά από θεραπεία με ιβανδρονάτη παρατηρείται μείωση των κόκκινων τετραγωνιδίων και κατ' επέκταση του κινδύνου κατάγματος (τροποποιημένο από Christian Muschitz και λοιποί (2015) (67). 47

Εικόνα 21: Συσχέτιση μεταξύ του δείκτη σπονδυλικής παραμόρφωσης (spinal deformity index, SDI) και της aBMD όπως μετράται από την DXA, της οστικής αντοχής σε συνθήκες αξονικής συμπίεσης όπως μετράται από την FEA και της Tb BMD του Θ12 όπως μετράται από την QCT. Η QCT και η FEA φαίνεται να πλεονεκτούν έναντι της DXA..... 51

Εικόνα 22: Ποσοστιαία μεταβολή της οστικής πυκνότητας όπως υπολογίζεται από την DXA και του φορτίου θραύσης όπως υπολογίζεται από την FEA, μετά από 6 μήνες θεραπείας με βιταμίνη D (VD), βιταμίνη K (VK) και ριζενδρονάτη (BIS) σε ασθενείς με επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση. Η DXA δεν κατορθώνει να αποτυπώσει τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με ριζενδρονάτη σε αντίθεση με την FEA. * $p=0,034$ (τροποποιημένο από Kazunori Inoue και λοιποί (2013) (84). 53

Εικόνα 23: Ποσοστιαίες μεταβολές της μετρούμενης από την FEA σπονδυλικής αντοχής, από την έναρξη της θεραπείας με τεριπαρατίδη ή ριζενδρονάτη, σε τρεις καταστάσεις φόρτισης: αξονική συμπίεση(axial compression), πρόσθια κάμψη (anterior bending) και αξονική συστρόφη(axial torsion). Σαφής είναι η υπεροχή της τεριπαρατίδης έναντι της ριζενδρονάτης.(τροποποιημένο από Claus-C Gluer και λοιποί (2012)(85). 54

Εικόνα 24: Ποσοστιαίες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας με τεριπαρατίδη, στην σπονδυλική νBMD του σπογγώδους οστού όπως αυτή μετράται από την QCT και την σπονδυλική αντοχή(strength) όπως αυτή μετράται από την FEA, σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση.. Όπου Φ ο λόγος φορτίου/αντοχής. *p <0,05.(τροποποιημένο από Eric S. Orwoll και λοιποί (2014),(88). 58

Εικόνα 25: Μεταβολή της τάσης (stress) όπως αυτή μετράται από την FEA στον σπόνδυλο(O1) της οστεοτομίας και στους κοχλίες και τις ράβδους εσωτερική οστεοσύνθεσης, για την διόρθωση κύφωσης της σπονδυλικής στήλης. Εικονική προσομοίωση κάμψης(πρώτο ραβδόγραμμα) έκτασης (δεύτερο ραβδόγραμμα), σε φυσιολογικό οστό(μπλε), ήπια οστεοπόρωση (κόκκινο) και σοβαρή οστεοπόρωση(πράσινο). Μειωμένη είναι η τάση στα μοντέλα ήπιας και σοβαρής οστεοπόρωσης, συγκριτικά με το μοντέλο του φυσιολογικού οστού, στον σπόνδυλο ιδιαίτερα σε συνθήκες έκτασης. Η μεταβολή στην τάση στους κοχλίες και τις ράβδους ακολουθεί αντίθετη μεταβολή ανάμεσα σε συνθήκες κάμψης και έκτασης(τροποποιημένο από Wang T. και λοιπούς (2019)(89). 59

Εικόνα 26: α)Ακέραιη σπονδυλική στήλη β)Σωματεκτομή για την προσομοίωση κατάγματος του O1.γ) Σπονδυλοδεσία δύο τμημάτων(TSF) δ)Σπονδυλοδεσία τριών ανώτερων(Θ11-O1) τμημάτων(UTSF) ε) Σπονδυλοδεσία τριών κατώτερων(Θ12-O3) τμημάτων(BTSF) ς) Σπονδυλοδεσία τεσσάρων (Θ11-O3) τμημάτων(FSF) γ) Προσομοίωση σπονδυλικής παραμόρφωσης (Grade 3)από εκρηκτικό κάταγμα. h,i,j)) Απεικόνιση του πλέγματος πεπερασμένων στοιχείων (τροποποιημένο από Yueh Wu και λοιπούς (2019)(90). 61

Εικόνα 27: Σύγκριση μεταξύ των μέσων μέγιστων παραμορφώσεων, στον παρακείμενο της σπονδυλοπλαστικής σπόνδυλο, σε φυσιολογικό σπόνδυλο (initial), με κάταγμα αλλά χωρίς σπονδυλοπλαστική (untreated), και με σπονδυλοπλαστική

(treated).Όπου volume 1, 2,3, κατάληψη του σπονδύλου με οστικό τσιμέντο σε ποσοστό 18%, 30%, 56%.(Τροποποιημένο από Wilcox R K (2006)(91)..... 62

Πίνακας Πινάκων

Πίνακας 1: Μελέτες εγκυρότητας για το ισχίο 9

Πίνακας 2: Μελέτες εγκυρότητας για την σπονδυλική στήλη 10

Πρόλογος

Η μέθοδος των πεπερασμένων στοιχείων (FEA) είναι μια μαθηματική μέθοδος με πολλές εφαρμογές σε ποικίλα επιστημονικά πεδία. Η μέθοδος αυτή ήρθε να δώσει απάντηση στην επίλυση προβλημάτων σε σύνθετα γεωμετρικά σχήματα. Τέτοια σύνθετα γεωμετρικά σχήματα αποτελούν και τα ανθρώπινα οστά. Έτσι τα τελευταία 40 χρόνια έχει εφαρμοστεί στη μελέτη των οστών και συγκεκριμένα στη δομική μελέτη αυτών. Παρότι όμως η μέθοδος εφαρμόζεται όλα αυτά τα χρόνια, η χρήση της στην ιατρική ήταν περιορισμένη μέχρι πρόσφατα. Με την πρόοδο όμως της επιστήμης των υπολογιστών και την ευρεία χρήση πολυτομικών τρισδιάστατων αξονικών τομογράφων έγινε δυνατή η ανάπτυξη της μεθόδου των πεπερασμένων στοιχείων με τη χρήση αξονικού τομογράφου (CT/FEA), παρέχοντας πολύτιμα δεδομένα για την διαχείριση των ασθενών με οστεοπόρωση.

Σε αυτή την διπλωματική εργασία αναφέρονται τα βήματα της ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων, μελέτες που αξιολογούν την ακρίβεια και την αξιοπιστία της μεθόδου για την αξιολόγηση της αντοχής στα ανθρώπινα οστά, ενώ παρατίθενται και οι κύριες χρήσεις της μεθόδου. Λόγω της αυξημένης κλινικής σημασίας της οστεοπόρωσης ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην χρήση της μεθόδου για την αξιολόγηση υφιστάμενων αλλά και υποσχόμενων θεραπειών. Συγκεκριμένα, αναφορές γίνονται στην εφαρμογή της μεθόδου στα πεδία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης, την ατελή οστεογένεση, την επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση, τους μεταμοσχευμένους ασθενείς, τις κακώσεις του νωτιαίου μυελού και σε χειρουργικές τεχνικές της σπονδυλικής στήλης.

1. Εισαγωγή

Τα κατάγματα του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης είναι από τις σοβαρότερες επιπλοκές που σχετίζονται με την μειωμένη αντοχή των οστών. Γι' αυτό έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια για την ανάπτυξη απεικονιστικών τεχνικών για τον έλεγχο της αντοχής των οστών στην σπονδυλική στήλη και στο ισχίο *in vivo*. Η απορροφησιομετρία ακτίνων x διπλής ενέργειας (Dual Energy x Ray Absorptiometry, DXA) είναι το πιο χρησιμοποιούμενο κλινικά εργαλείο για την διάγνωση της οστεοπόρωσης και την παρακολούθηση των μεταβολών της οστικής πυκνότητας(1)(2). Παρόλα αυτά επειδή η DXA είναι δισδιάστατη απεικονιστική τεχνική δεν προσφέρει τη δυνατότητα της ανάλυσης τρισδιάστατα της οστικής δομής ή τον ξεχωριστό υπολογισμό της οστικής πυκνότητας (BMD) στο φλοιώδες και σπογγώδες οστό (3). Η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT) παρέχει τρισδιάστατες εικόνες της γεωμετρίας του οστού με δυνατότητα διάκρισης και ξεχωριστής ανάλυσης της οστικής πυκνότητας στο φλοιώδες και σπογγώδες οστό, καθώς και τη δυνατότητα τρισδιάστατων αναλύσεων της οστικής δομής και αντοχής(4). Οι εικόνες που παρέχει η ποσοτική αξονική τομογραφία είναι δυνατό να εφαρμοστούν σε μία υπολογιστική τεχνική που έχει τις καταβολές της στην μηχανολογία και την εφαρμοσμένη μηχανική: την μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων (FE) (5).

Η μέθοδος των πεπερασμένων στοιχείων(FE) είναι μια υπολογιστική τεχνική, η οποία με τη χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών, επιλύει δομικά μηχανικά προβλήματα. Η αρχή της μεθόδου των πεπερασμένων στοιχείων είναι η υποδιαίρεση σύμπλοκων δομών σε ανεξάρτητα τμήματα απλής γεωμετρίας. Ο αριθμός των τμημάτων είναι συγκεκριμένος για αυτό και τα τμήματα καλούνται “πεπερασμένα στοιχεία” (finite elements). Το τελικό μαθηματικό μοντέλο θεωρείται ότι αποκτάται από την τη σύνδεση και συνένωση των πληροφοριών που συλλέγονται από όλα τα πεπερασμένα στοιχεία ξεχωριστά. Έτσι για υπολογισμό των παραμέτρων στην έρευνα των μηχανικών δομών με τα πεπερασμένα στοιχεία γίνεται καταρχήν διαίρεση των δομών σε πεπερασμένα στοιχεία. Μετά το κάθε στοιχείο εκτιμάται ξεχωριστά στο

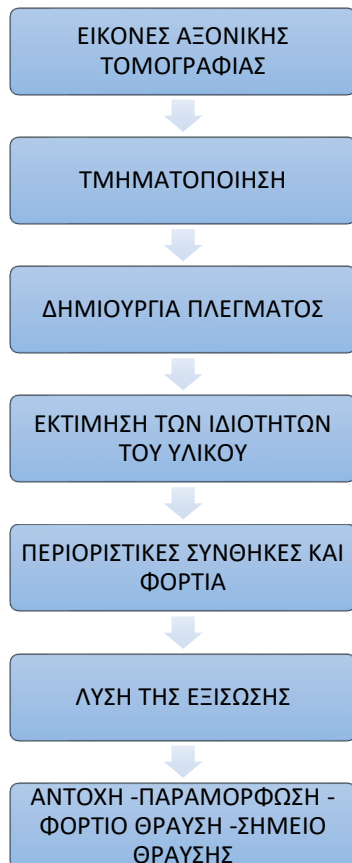
πρόβλημα και ακολουθεί ο ανασυνδυασμός όλων των παραμέτρων των εξισώσεων του κάθε στοιχείου στην ολοκληρωμένη δομή για τον τελικό υπολογισμό.

Η μέθοδος της Ανάλυσης Πεπερασμένων Στοιχείων (FEA) είναι μια πρακτική εφαρμογή των πεπερασμένων στοιχείων (FE) για την διεξαγωγή δομικής ανάλυσης. Χρησιμοποιεί τεχνικές δημιουργίας πλέγματος υποδιαιρώντας μια σύνθετη δομή σε μικρά απλά στοιχεία (elements) και χρησιμοποιεί λογισμικό με αλγόριθμους πεπερασμένης ανάλυσης στοιχείων. Η μέθοδος της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στην ορθοπεδική εμβιομηχανική το 1972, για τον υπολογισμό της τάσης σε ανθρώπινους σπονδύλους. Από τότε η FEA χρησιμοποιήθηκε για της εκτίμηση της μηχανικής των οστών. Το μειονέκτημα της μεθόδου όμως ήταν ότι απαιτούσε αυξημένη υπολογιστική ισχύ.

Όταν γρηγορότεροι υπολογιστές έγιναν διαθέσιμοι η μέθοδος της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων εξελίχθηκε. Ήδη από τη δεκαετία του 1990 η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη της αντοχής των σπονδύλων με τη χρήση τρισδιάστατης αξονικής τομογραφίας (Computed tomography – based finite element analysis (CT/FEA) (6).

Ο σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η περιγραφή του μηχανισμού της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων και η στοιχειοθέτηση της εγκυρότητας και της αξιοπιστίας της μεθόδου στα ανθρώπινα οστά. Επίσης παρατίθενται τα βασικά πεδία χρήσης της μεθόδου για την εκτίμηση της αντοχής των οστών .

2. Στάδια μελέτης των ανθρώπινων οστών με την μέθοδο της ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων με τη χρήση αξονικού τομογράφου



Εικόνα 1: Τα βήματα για την εισαγωγή, ανάλυση και τελική επεξεργασία των δεδομένων της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων. (Τροποποιημένο από IMAI, 2015)(7).

Έξι είναι τα βασικά βήματα για την εφαρμογή της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων σε εικόνα που λαμβάνεται από ποσοτική αξονική τομογραφία. 1. Η τμηματοποίηση. 2. Η δημιουργία του πλέγματος 3. Η εκτίμηση των ιδιοτήτων του υλικού (bone material properties). 4. Ο προσδιορισμός των περιοριστικών συνθηκών και φορτίων. 5. Η λύση της εξίσωσης. 6. Το μετά-υπολογιστικό στάδιο. Κάθε ένα από αυτά τα στάδια έχει σημαντική επίδραση στο τελικό αποτέλεσμα και κάθε βήμα προσαρμόζεται στο κλινικό ερώτημα που θέτει η κάθε μελέτη (Εικόνα 1 και 2).

2.1. Τμηματοποίηση

Αφού αποκτηθούν οι εικόνες της αξονικής τομογραφίας στην υπό εξέταση ανατομική περιοχή και τη χρήση πρότυπα βαθμονομημένου ομοιώματος (phantom) στην ογκομετρική υπολογιστική αξονική τομογραφία, το πρώτο βήμα στην δημιουργία ενός βασιζομένου στην ποσοτική αξονική τομογραφία μοντέλου πεπερασμένων στοιχείων του οστού, είναι η εξαγωγή των πληροφοριών της γεωμετρίας και της οστικής πυκνότητας του οστού. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται τμηματοποίηση και στην ουσία υποδεικνύει στον υπολογιστή ποια τμήματα στην εικόνα θα συμπεριλάβει

στην ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων. Γενικά η τμηματοποίηση απαιτεί κάποια ανθρώπινη παρέμβαση και καθοδήγηση ειδικά σε περιοχές όπως η άρθρωση του ισχίου και οι σπονδυλικές αρθρώσεις, όπου πολλά οστά βρίσκονται σε εγγύτητα. Τρέχουσες έρευνες προσπαθούν να κάνουν την τμηματοποίηση όσο το δυνατό πιο αυτοματοποιημένη ώστε να μειωθεί το σφάλμα του χειριστή και να μειωθεί ο χρόνος που χρειάζεται σε αυτό το κρίσιμο στάδιο για τη δημιουργία του μοντέλου πεπερασμένης ανάλυσης στοιχείων (8)(9)(10).

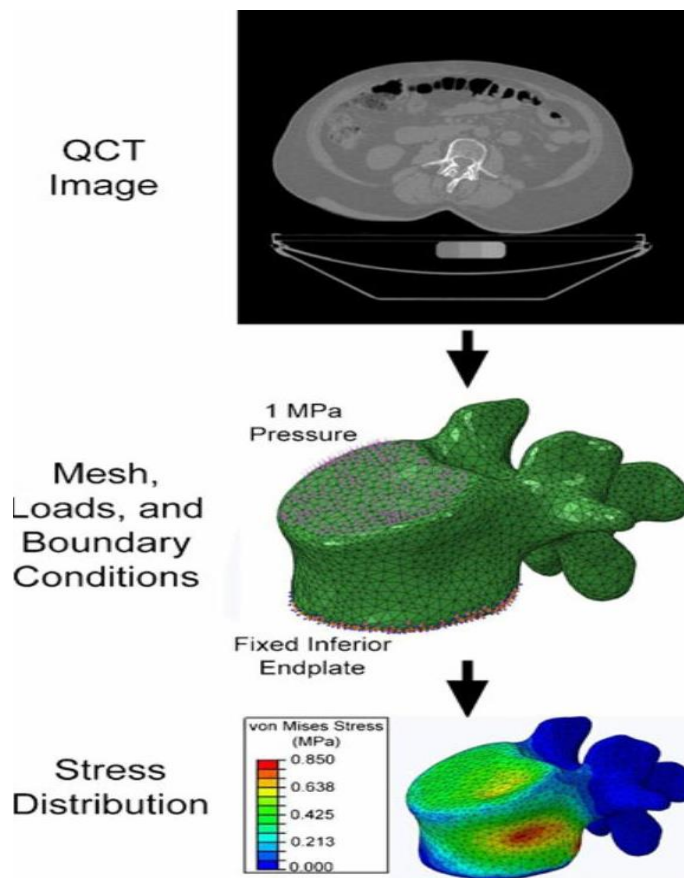
2.2. Δημιουργία πλέγματος

Αφού η τμηματοποίηση παράσχει την συνολική γεωμετρία του οστού για ανάλυση, το οστό διαχωρίζεται σε μικρότερα πεπερασμένα στοιχεία και αυτή η άθροιση-συναρμολόγηση αποτελεί ένα πλέγμα. Το πλέγμα αποτελείται από πεπερασμένα στοιχεία που μοιράζονται κόμβους σε κάθε γωνία (και επίσης κάποιες φορές κατά μήκος των άκρων τους). Τα στοιχεία έχουν μια ποικιλία από διαφορετικά σχήματα. Αφού τα voxels που δημιουργούν τις εικόνες της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας είναι ορθογώνιου ή κυβικού σχήματος συχνά χρησιμοποιείται πλέγμα βασισμένο στα voxels. Επίσης συχνά χρησιμοποιούνται και τετραεδρικά σχήματα, με τέσσερις γωνίες και πλευρές που πλεονεκτούν καθώς καλύπτουν ομαλότερα τον φλοιό των οστών αλλά απαιτούν όμως ειδικό λογισμικό (11)(12)(13).

2.3. Εκτίμηση των ιδιοτήτων του υλικού

Σε κάθε στοιχείο στο πλέγμα θα πρέπει να προσδιοριστούν οι ιδιότητες του υλικού που θα υπαγορεύουν πως το υλικό θα συμπεριφερθεί κάτω από συνθήκες μηχανικής φόρτισης. Συγκρίνοντας την βασισμένη στην ποσοτική αξονική τομογραφία συγκέντρωση αλάτων υδροξυαπατίτη ανά επιφάνεια (voxel) οστού (bone mineral concentration) σε δείγματα οστού με τα αποτελέσματα μηχανικών δοκιμών, εμπειρικές σχέσεις καθορίζονται στο υπό εξέταση υλικό-οστό βασισμένες στα δεδομένα της εικόνας της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας. Έτσι η συγκέντρωση αλάτων υδροξυαπατίτη ανά επιφάνεια (voxel) οστού (bone mineral concentration) βασιζόμενη σε πρότυπα βαθμονομημένο ομοίωμα (phantom) αναφοράς που χρησιμοποιεί η

εικόνα της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας μπορεί απευθείας περιγράψει τις μηχανικές ιδιότητες του οστού(14)(15)(16).

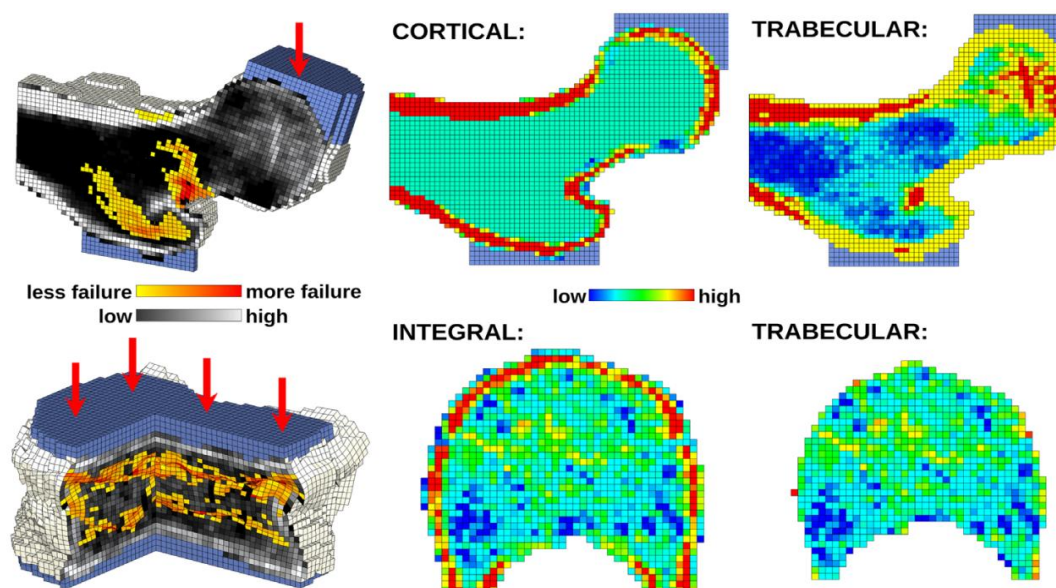


Εικόνα 2 Αρχικά η εικόνα τμηματοποιείται για την απομόνωση του Ο1 σπονδύλου. Στη συνέχεια δημιουργείται το πλέγμα(mesh) των στοιχείων. Οι ιδιότητες που προσδίδονται στο κάθε στοιχείο υπολογίζονται μέσω της πυκνομέτρησης της QCT. Υπολογίζονται οι περιοριστικές συνθήκες (boundary conditions) και εφαρμόζεται εικονικό φορτίο (load) 1 MPa. Η πίεση κατανέμεται από την άνω επιφυσιακή πλάκα σε όλο τον σπόνδυλο. Το μοντέλο FEA λύνεται για τον καθορισμό της κατανομής του von Mises stress στο σπονδυλικό σώμα. (τροποποιημένο από Carpenter, 2021)(5).

2.4. Περιοριστικές συνθήκες (boundary conditions) και φορτία (loads)

Αφού το πλέγμα και οι μηχανικές ιδιότητες καθοριστούν, κατάλληλες περιοριστικές συνθήκες και μηχανικά φορτία εφαρμόζονται. Οι περιοριστικοί παράγοντες αναφέρονται σε όρια που εφαρμόζονται σε ένα κόμβο ή ομάδα κόμβων (nodes). Για παράδειγμα για την προσομοίωση της ανταπόκρισης του εγγύς μηριαίου στην φόρτιση κατά τη στάση με ένα πόδι, οι κόμβοι στο απομακρυσμένο άκρο του πλέγματος μπορούν να σταθεροποιηθούν στη θέση τους αποτρέποντας την κίνηση σε αυτή την περιοχή. Οι κόμβοι στο ανώτερο τμήμα της κεφαλής του μηριαίου μπορούν να καθοριστούν ώστε να μετακινούνται προς τα κάτω σε μια συγκεκριμένη απόσταση. Τα μηχανικά φορτία, συμπεριλαμβανομένων δυνάμεων και φορτίσεων μπορούν επίσης

να εφαρμοστούν απευθείας στους κόμβους και τις στοιχειακές επιφάνειες (element surfaces) . Μαζί οι περιοριστικές συνθήκες και τα φορτία αλληλοεπιδρούν για να προσομοιάσουν σε φυσικές καταστάσεις φόρτισης. Μία από τις πιο μεγάλες προκλήσεις στην μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων για το ισχίο και τη σπονδυλική στήλη είναι η εφαρμογή των πιο κατάλληλων περιοριστικών συνθηκών και φορτίων ώστε να πετύχουμε την επιθυμητή μηχανική συμπεριφορά. Σε αυτή την κατεύθυνση πολύ χρήσιμη φαίνεται να είναι η χρήση βάσεων δεδομένων (π.χ. Orthoload) που καθορίζουν το μέγεθος και την κατεύθυνση των δυνάμεων στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη καθώς και σε άλλες θέσεις. Αντίστοιχες βάσεις δεδομένων υπάρχουν και για τον καθορισμό των μυϊκών δυνάμεων στην περιοχή (π.χ. OpenSim) (12,15,16,17,18)(12)(17)(18)(19)(20).



Εικόνα 3: Στην πρώτη στήλη απεικονίζεται τρισδιάστατο μοντέλο πεπερασμένων στοιχείων, στο οποίο φαίνονται με διαβαθμίσεις χρώματος οι περιοχές πιθανής οστικής αστοχίας(failure) μετά από εικονική φόρτιση μέσω ενός στρώματος πλαστικού (μπλε), σε συνθήκες πλάγιας πτώσης στο ισχίο και συμπίεσης σε σπόνδυλο. Με την κλίμακα του γκρι απεικονίζεται η κατανομή της ογκομετρικής BMD. Στις επόμενες δύο στήλες απεικονίζονται δυσδιάστατα μοντέλα πεπερασμένων στοιχείων στα οποία απεικονίζεται η οστική αντοχή (strength) για το φλοιώδες (cortical) και σπογγώδες(trabecular) διαμέρισμα. Integral: το σπογγώδες και φλοιώδες οστό μαζί. Με χρώμα απεικονίζονται οι ιδιότητες του υλικού(material properties).(τροποποιημένο από T. M. Keaveny και λοιποί (2017)(21).

2.5. Η λύση της εξίσωσης των πεπερασμένων στοιχείων

Αυτό είναι υπολογιστικό βήμα που μετρά την παρεκτόπιση των κόμβων, τις τάσεις και τις παραμορφώσεις σε κάθε στοιχείο, βασισμένο στη γεωμετρία, τις ιδιότητες του υλικού, τις περιοριστικές συνθήκες, και τα φορτία όπως προαναφέρθηκαν. Ανάλογα με τις ιδιότητες του υλικού και τον τύπο της φόρτισης (πχ στατικό ή δυναμικό) που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση, η λύση μπορεί να γίνει σε ένα βήμα (γραμμικό μοντέλο) ή σε μία σειρά επαναλαμβανόμενων βημάτων (μη γραμμικό μοντέλο). Τα γραμμικά μοντέλα είναι φθηνότερα, ενώ το μη γραμμικό μοντέλο απαιτεί περισσότερο πολύπλοκα υπολογιστικά συστήματα και τεχνικές και ως εκ τούτου είναι ακριβότερο αλλά γενικά είναι λιγότερο ευαίσθητο σε μικρές αλλαγές στις παραμέτρους που εισάγονται.

2.6. Μετά-υπολογιστική επεξεργασία

Αφού η χωρική κατανομή των τάσεων και των παραμορφώσεων σε όλο το οστό που εξετάζεται έχει υπολογιστεί, μετα-επεξεργασία των εξαγώγιμων δεδομένων χρησιμοποιείται για την οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων. (πχ τρισδιάστατη χρωματική απεικόνιση με την κατανομή των τάσεων) και τον καθορισμό της αντοχής (strength) του μηριαίου και των σπονδύλων. (Εικόνα 3). Για την εκτίμηση της αντοχής κριτήριο ή κριτήρια αποτυχίας (failure criteria) του οστού πρέπει να καθοριστούν. Οι τρέχουσες προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τον καθορισμό του πότε μία τάση σε έναν κρίσιμο όγκο στοιχείων ξεπερνά την ανώτερη τοπική τάση, (bone material strength) καθορίζοντας πότε ένα οστό θα φτάσει σε ένα συγκεκριμένο όριο συνολικής παραμόρφωσης(strain) και με μια μέγιστη δύναμη αντίδρασης (peak reaction force) (22)(23)(24)(12).

Κάθε ένα από τα έξι βασικά βήματα της βασιζόμενης στην QCT FEA επηρεάζει τα τελικά αποτελέσματα της μεθόδου. Οι επιλογές για τον καθορισμό κάθε βήματος εξαρτώνται από την σχετική ανατομία και τον τύπο των φορτίων που εφαρμόζονται καθώς και το κλινικό ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί.

3. Η εγκυρότητα της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων στα ανθρώπινα οστά

Συνοπτικά λοιπόν μετά την δημιουργία του μοντέλου πεπερασμένων στοιχείων με τις ιδιότητες του υλικού, τα φορτία και με τους περιορισμούς εκτιμώνται ο αναλυτής του υπολογιστικού συστήματος λύνει το μοντέλο προσομοίωσης και τα αποτελέσματα μετατρέπονται σε χρήσιμα εξαγωγή δεδομένα πχ τάση , παραμόρφωση, φορτίο θραύσης (fracture load), σημείο θραύσης (fracture site), ανάλογα με το τον σκοπό της έρευνάς.

Η εγκυρότητα (ορθότητα των προβλέψεων) της FEA έχει ελεγχθεί με την χρήση μηχανικών δοκιμών και μας επιτρέπει να διασφαλίζουμε ότι η μέθοδος της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων έχει χρησιμότητα και αξιοπιστία. Συγκρίνοντας τα δεδομένα της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων υπό ποσοτική αξονική τομογραφία με μετρήσιμες τιμές από μηχανικές δοκιμές η μέθοδος μπορεί να αξιολογηθεί και να ελεγχθεί η εγκυρότητα της. Είναι αδύνατο να μετρηθούν οι παραμορφώσεις και η τάση μέσα στο σπογγώδες οστό με τις συμβατικές μεθόδους. Γι' αυτό παραμορφώσεις της επιφάνειας των οστών εκτιμώνται πειραματικά και θεωρούνται σαν ισοδύναμο της μέτρησης των παραμορφώσεων εντός των οστών. Οι μετρητές των παραμορφώσεων μπορούν να μετρήσουν τις παραμορφώσεις στο σημείο που τοποθετούνται. Με τους μετρητές αυτούς, παραμορφώσεις σε διάφορα σημεία της επιφάνειας του παρασκευάσματος μπορούν να μετρηθούν μέσω της μηχανικής δοκιμασίας. Πρόσφατα μετρητές των παραμορφώσεων σε όλο το πεδίο του παρασκευάσματος έχουν αναπτυχθεί(7).

Για τους κλινικούς ιατρούς το φορτίο θραύσης (Fracture load) και το σημείο θραύσης (fracture site), είναι τα πιο χρήσιμα δεδομένα. Υπάρχουν κάποιες ex-vivo μελέτες εγκυρότητας της μεθόδου που αναλύουν το φορτίο θραύσης, και μετά αξιολογούν την ακρίβεια των αποτελεσμάτων με τη διεξαγωγή μηχανικού τεστ σε ανθρώπινα νεκροτομικά παρασκευάσματα.

Για το ισχίο (πίνακας 1) οι μελέτες επιβεβαίωσης αποδεικνύουν ότι η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων μπορεί να προβλέψει την οστική αντοχή πολύ καλύτερα από ότι η ποσοτική αξονική τομογραφία από μόνη της ή η DXA(25) και μπορούν να

εκτιμήσουν το σημείο θραύσης (fracture site) στο εγγύς μηριαίο οστό(22). Η μη γραμμική ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων δίνει πιο ακριβείς προβλέψεις για το φορτίο θραύσης στο εγγύς μηριαίο(26). Μελέτες εγκυρότητας που προσομοιάζουν πλάγιες πτώσεις του ισχίου αποδεικνύουν ότι η μέθοδος προβλέπει φορτία θραύσης (fracture loads) και πρότυπα θραύσης (fracture patterns) με υψηλό βαθμό ακρίβειας.

Μελέτη	Μεταβλητή	Συντελεστής προσδιορισμού R^2	Κλίση (Slope)
Cody και λοιποί(25)	Φορτίο θραύσης σε προσομοίωση στήριξης στο ένα πόδι	0.84	0.85
Keyak και λοιποί (27)	Φορτίο θραύσης σε προσομοίωση στήριξης	0.75	0.99
Keyak και λοιποί (27)	Φορτίο θραύσης σε προσομοίωση πτώσης	0.90	1.24
Keyak(22)	Φορτίο θραύσης σε προσομοίωση στήριξης	0.93	1.15
Bessho και λοιποί (28)	Φορτίο θραύσης σε προσομοίωση στήριξης	0.96	0.94
Bessho και λοιποί (28)	Παραμόρφωση	0.93	0.91
Dragomir και λοιποί (29)	Φορτίο θραύσης σε προσομοίωση πλευρικής πτώσης	0.86	1.36

Πίνακας 1: Μελέτες εγκυρότητας για το ισχίο

Στην σπονδυλική στήλη (πίνακας 2) οι νεκροτομικές μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων προβλέπει τα φορτία θραύσης (fracture loads) και τα πρότυπα θραύσης (fracture patterns) στα σπονδυλικά τμήματα με πάχος 10mm(30). Ex – vivo μελέτες εγκυρότητας με την ανάλυση των σπονδυλικών οστών αναδεικνύουν ότι η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων μπορεί να προβλέψει την σπονδυλική αντοχή στη συμπίεση με μεγαλύτερη ακρίβεια από ότι η BMD(31) ή η ποσοτική αξονική τομογραφία (32).

Μελέτη	Μεταβλητή	Συντελεστής προσδιορισμού R^2	Κλίση (Slope)
Silva και λοιποί (30)	Φορτίο θραύσης	0.91	0,86
Martin και λοιποί (31)	Φορτίο θραύσης	0.79	0,57
Crawford και λοιποί (33)	Αντοχή στη συμπίεση	0.86	0,72
Imai και λοιποί (34)	Φορτίο θραύσης	0.96	0,88
Imai και λοιποί (34)	Παραμόρφωση	0.70	0,93
Kinzl και λοιποί (35)	Αντοχή	0,92	1,02

Πίνακας 2: Μελέτες εγκυρότητας για την σπονδυλική στήλη

4. Σημαντικές μελέτες που τεκμηριώνουν την εγκυρότητα της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων και την υπεροχή της μεθόδου έναντι άλλων μεθόδων στην εκτίμηση της οστικής αντοχής

4.1. Μελέτες εγκυρότητας και μελέτες που αναδεικνύουν την υπεροχή της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων συγκριτικά με άλλες μεθόδους για την αξιολόγηση της αντοχής του ισχίου

4.1.1.Μέτρια ακρίβεια πρόβλεψης του σημείου θραύσης με γραμμική FEA

Οι Keyak J.H και λοιποί (2001), αξιολόγησαν τη δυνατότητα των μοντέλων γραμμικής ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων που βασίζονται στην αξονική τομογραφία του εγγύς μηριαίου για την πρόβλεψη του σημείου θραύσης του οστού δηλαδή της θέσης του κατάγματος.

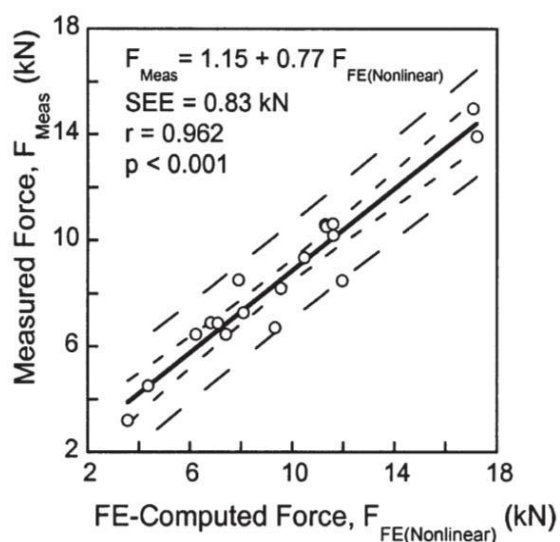
Έγινε μηχανική δοκιμασία και ανάλυση με πεπερασμένα στοιχεία σε 18 ζεύγη ανθρώπινων μηριαίων κάτω από δύο θέσεις φόρτισης. Η μία θέση φόρτισης προσομοίαζε την στήριξη στο ένα άκρο και η άλλη προσομοίαζε την επίπτωση μίας πτώσης. Για την πρώτη περίπτωση, την στήριξη στο ένα άκρο οι προβλεπόμενες από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων και η προκαλούμενη από τη μηχανική φόρτιση θέση του κατάγματος συμπίπταν σε 13 από τις 18 περιπτώσεις (72% συμφωνία). Για την δεύτερη περίπτωση, την προσομοίωση δηλαδή της πτώσης, υπήρξε συμφωνία για τις 10 από τις 15 περιπτώσεις στις οποίες το κάταγμα προβλέφθηκε από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων (67% συμφωνία). Στην προσομοίωση πτώσης οι τύπος του κατάγματος που πραγματικά προκλήθηκε σε σχέση με τον εικονικά υπολογιζόμενο συμφωνούν σε 11 από τις 14 περιπτώσεις που συγκρίθηκαν (9 διατροχαντήρια και 2 αυχενικά, 79% συμφωνία).

Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι η γραμμική ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων προβλέπει την θέση ενός πιθανού κατάγματος και τον τύπο αυτού με μέτρια ακρίβεια (22).

4.1.2.Βελτιωμένη πρόβλεψη του σημείου θραύσης με μη γραμμική FEA συγκριτικά με την γραμμική FEA

Σε επόμενη μελέτη του J. H Keyak (2001) έγινε μία αντίστοιχη πειραματική μελέτη για την αξιολόγηση μη γραμμικής ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων, στην ικανότητα της να προβλέπει με αξιοπιστία τα φορτία θραύσης, καθώς στην προηγούμενη μελέτη η γραμμική ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων δεν είχε δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εκείνες που τα φορτία θραύσης ήταν κάτω του μέσου όρου. Όμως το 20% των πειραματικών υποκειμένων με φορτία θραύσης κάτω του μέσου όρου συχνά εμφανίζουν κατάγματα.

Η μη γραμμική ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων φάνηκε να μπορεί να υπολογίσει το φορτίο θραύσης εντός των ορίων ± 2.0 kN ($r = 0.962$). Με αυτή την ακρίβεια μπορεί να ανιχνευτεί το 97,5 % των μετρήσιμων με 1.3 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τον μέσο όρο των φορτίων θραύσης (Εικόνα 4). Αναδείχθηκε έτσι η υπεροχή της μη γραμμικής ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων έναντι της γραμμικής (26).

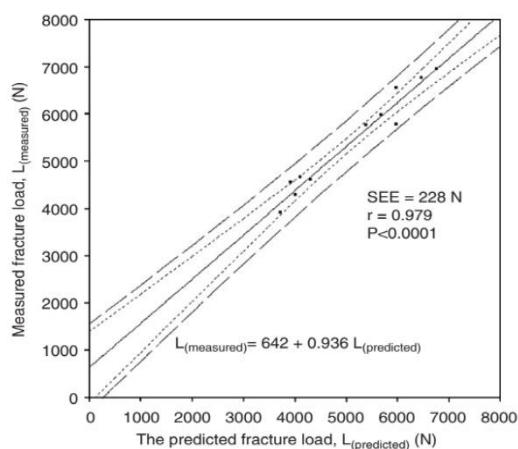


Εικόνα 4: Η σχέση του μετρούμενου με τις μηχανικές δοκιμασίες φορτίου θραύσης (F_{Meas}) σε σχέση με το υπολογιζόμενο με την μη γραμμική ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων φορτίο θραύσης ($F_{FE(Nonlinear)}$). 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την παλινδρόμηση (regression) (κοντές παύλες) και πληθυσμού (population) (μακριές παύλες). Υπάρχει αυξημένη προβλεπτική αξία της $F_{FE(Nonlinear)}$ ως προς την F_{Meas} . (Τροποποιημένο από J. H Keyak (2001)(26).

4.1.3.Πρόβλεψη της αντοχής και της παραμόρφωσης στο εγγύς μηριαίο

Τα κατάγματα του μηριαίου οστού αποτελούν από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της οστεοπόρωσης και μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Γι' αυτό είναι ανάγκη ο ακριβής υπολογισμός της οστικής αντοχής του εγγύς μηριαίου για τον σχεδιασμό ενός θεραπευτικού πλάνου αντιμετώπισης.

Οι Masahiko Bessho και λοιποί (2006) με τη χρήση υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας και μοντέλων ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων υπολόγισε την οστική αντοχή και τα επιφανειακή παραμόρφωση του εγγύς μηριαίου. Έγινε επίσης μηχανική φόρτιση σε 11 νεκροτομικά παρασκευάσματα του δεξιού μηριαίου οστού για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων. Τα φορτία διαρροής (yield load), το φορτίο θραύσης και το σημείο θραύσης του οστού, καθώς και οι παραμόρφωσεις υπολογίστηκαν.



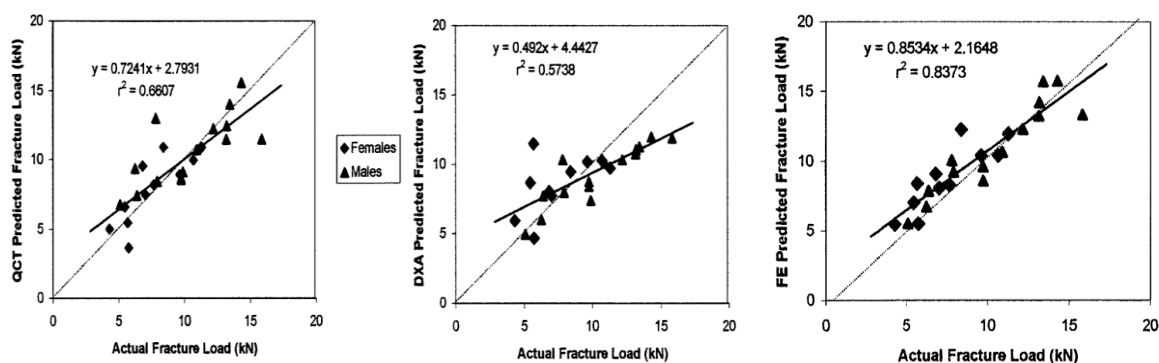
Εικόνα 5: Σχέση μεταξύ φορτίων θραύσης όπως προβλέπονται από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων και αυτών που μετρούνται από την μηχανική δοκιμή. 95% διάστημα εμπιστοσύνης(confidence interval)για την παλινδρόμηση(regression) (κοντές παύλες) και πληθυσμού (population) (μακριές παύλες). Τροποποιημένο από Masahiko Bessho και λοιποί (2006)(28).

Υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των υπολογιζόμενων από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων και την μηχανική δοκιμή, μετρούμενων μεγεθών. ($r = 0.941, 0.979, 0.963$ για φορτίο διαρροής (yield load), φορτίο θραύσης και παραμόρφωσης αντίστοιχα)(Εικόνα 5). Επίσης κατά την μηχανική και εικονική συμπίεση υπήρχε ταύτιση των σημείων θραύσης υποκεφαλικά (28).

4.1.4.Ανωτερότητα της FEA έναντι της DXA και της QCT στην πρόβλεψη της οστικής αντοχής του μηριαίου οστού

Η υπεροχή της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων έναντι της DXA και της QCT στον υπολογισμό της οστικής αντοχής του μηριαίου οστού αναδείχθηκε με την ex vivo μελέτη των Cody D. και λοιποί (1999). Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν να δοκιμαστεί η δυνατότητα της DXA, QCT και FEA για την πρόβλεψη του φορτίου θραύσης μη επεμβατικά το οποίο και προκαλεί τα κατάγματα μηριαίου.

Αξιολογήθηκαν 51 ανθρώπινα οστά του μηριαίου, από δότες ηλικίας από 21 έως 93 ετών εκ των οποίων 23 ανήκαν σε γυναίκες και 28 σε άντρες. Μετρήθηκε η οστική πυκνότητα και η γεωμετρία με την χρήση ποσοτικής αξονικής τομογραφίας και DXA. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη στατιστικών μοντέλων που υπολογίζουν την οστική αντοχή. Επίσης τα δεδομένα της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας αποτέλεσαν τη βάση για την ανάπτυξη τρισδιάστατων μοντέλων ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων και τον υπολογισμό της δομικής οστικής δυσκαμψίας. Έγινε εφαρμογή διεύθυνσης φορτίου τέτοια, ώστε να δημιουργηθούν υποκεφαλικά κατάγματα.



Εικόνα 6: Η μηχανικά υπολογιζόμενη αντοχή σχετιζόμενη με την υπολογιστικά μετρούμενη μέσω της QCT, DXA και FEA αντοχή. (τροποποιημένο από Cody και λοιποί (1999) (25).

Η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων φάνηκε να υπερέχει έναντι της DXA αλλά και της QCT στην πρόβλεψη της οστικής αντοχής (Εικόνα 6) (25).

4.1.5. Καλύτερη προσέγγιση του κινδύνου κατάγματος στο ισχίο, με την FEA από ότι με την BMD

Για την μελέτη της επίδρασης των φορτίσεων στα κατάγματα του ισχίου και την οστικής αντοχής του ισχίου οι J.H. Keyak και λοιποί (2013), διεξήγαγαν μία μελέτη που βασίστηκε στην μελέτη Age Gene/Environment Susceptibility (AGES), Reykjavik cohort.

Αρχικά έγινε ποσοτική αξονική τομογραφία σε 5500 άνδρες και γυναίκες. Κατά την διάρκεια των 4 έως 7 ετών που ακολούθησαν 51 άνδρες και 77 γυναίκες υπέστησαν κατάγματα ισχίου. 97 άνδρες και 152 γυναίκες μετά από τυχαιοποίηση ανάλογα και με την ηλικία, επιλέχθηκαν ως ομάδα ελέγχου, δηλαδή περίπου διπλάσιοι από ότι αυτοί που υπέστησαν κάταγμα. Έγινε μη γραμμική ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων βασιζόμενη στα στοιχεία της QCT, με την οποία υπολογίστηκε η οστική αντοχή του AP ισχίου, μετά από εικονικές φορτίσεις πτώσης, με φορά οπισθοπλάγια, οπίσθια και πλάγια του μείζονα τροχαντήρα. Επίσης υπολογίστηκε η οστική αντοχή σε φόρτιση στάσεως. Υπολογίστηκε ακόμα, μέσω της αρχικής ποσοτικής αξονικής τομογραφίας και η συνολική οστική πυκνότητα του ισχίου (aBMD), υπολογίζοντας εκείνο το τμήμα του ισχίου που μετρά και η DXA.

Σε όλες τις θέσεις φόρτισης, οι μείωση της αντοχής όπως υπολογίστηκε από την FEA και σχετίστηκε με τα κατάγματα, ήταν περισσότερο από δύο φορές μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες ($p \leq 0,01$). Ειδικά για την περίπτωση της πτώσης, η οπισθοπλάγια φόρτιση στους άνδρες και η οπίσθια στις γυναίκες, είναι οι συχνότερα σχετιζόμενες με την επίπτωση του κατάγματος ισχίου.

Στις γυναίκες μετά από προσαρμογή (adjustment) στατιστική ανάλυση και της aBMD, η σχέση της υπολογιζόμενης από την FEA οστικής αντοχής (FE strength) στην οπίσθια φόρτιση και του κατάγματος φαίνεται να είναι σχεδόν στατιστικά σημαντική ($p=0,08$), δείχνοντας ότι η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων πλεονεκτεί έστω και ελάχιστα έναντι της aBMD για την αναγνώριση των γυναικών με κάταγμα του ισχίου.

Στους άνδρες, μετά από προσαρμογή στην στατιστική ανάλυση και της aBMD, η υπολογιζόμενη από την FEA οστική αντοχή, στην οπισθοπλάγια φόρτιση ήταν 424 N (11%) λιγότερο σε εξεταζόμενους με κάταγμα από ότι σε αυτούς της ομάδας ελέγχου

($p=0.003$). Οι μελετητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι στους άνδρες, τα μοντέλα FEA οπισθοπλάγιας φόρτισης δίνουν περισσότερες πληροφορίες από ότι η aBMD (36).

4.2. Μελέτες εγκυρότητας και μελέτες που αναδεικνύουν την υπεροχή της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων έναντι άλλων μεθόδων για την αξιολόγηση της αντοχής των σπονδύλων

4.2.1. Πρόβλεψη της δυσκαμψίας και του φορτίου θραύσης σε οστεοπορωτικούς σπονδύλους

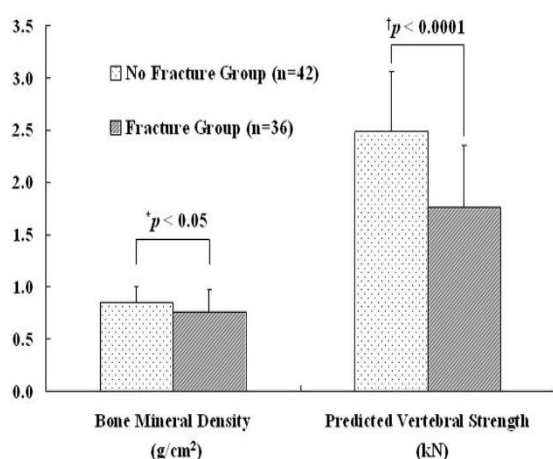
Η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων φαίνεται να μπορεί να προβλέψει το φορτίο θραύσης και την οστική δυσκαμψία σε οστεοπορωτικούς σπονδύλους. Οι H. Martin και λοιποί (1998), μελέτησαν σε νεκροτομικά ανθρώπινα παρασκευάσματα, με ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων, την οστική δυσκαμψία και το φορτίο θραύσης σε ανθρώπινους σπονδύλους. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων συγκρίθηκαν με δεδομένα από τις μηχανικές μετρήσεις των σπονδύλων που επίσης διεξήχθησαν. Βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των μηχανικά μετρούμενων και υπολογιζόμενων από την ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων φορτίων θραύσης ($r=0,89$, $p<0.001$, $n=16$). Επίσης σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μετρούμενης BMD και των φορτίων θραύσης ($r=0.82$, $p<0.001$, $n=16$). Παρόμοια ήταν η συσχέτιση μεταξύ της υπολογιστικά μετρούμενης και μηχανικά μετρούμενης οστικής δυσκαμψίας ($r=0.81$, $p<0.001$, $n=15$) (31).

4.2.2. In vivo αξιολόγηση της σπονδυλικής αντοχής και ανάδειξη της υπεροχής της FEA έναντι της DXA στην ανίχνευση σπονδυλικού κατάγματος

Αν και με την παραπάνω και παρόμοιες πειραματικές μελέτες αποδείχθηκε ότι η σπονδυλική αντοχή μπορεί να προβλεφθεί με την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων, όμως έως και το 2008 δεν είχε γίνει κλινική χρήση της μεθόδου.

Οι Kazuro Imai και λοιποί (2008) μελέτησαν τον Ο2 σπόνδυλο 78 ηλικιωμένες γυναίκες από την Ιαπωνία οι οποίες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, η μία με προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα και η άλλη χωρίς. Διεξήχθη ποσοτική αξονική τομογραφία και ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων. Συνάμα έγινε και μέτρηση της σπονδυλικής οστικής πυκνότητας με DXA. Έγινε σύγκριση των δεδομένων της μελέτης με μηχανικές δοκιμές in vitro που είχαν προηγηθεί.

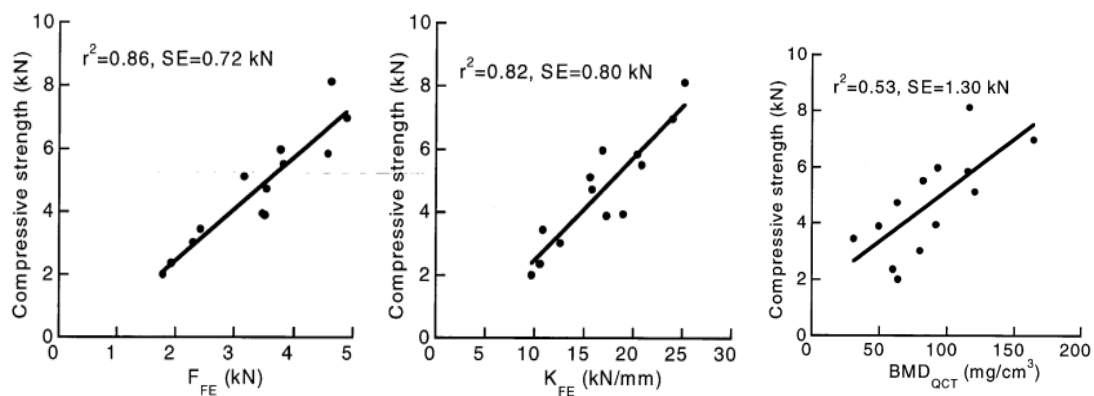
Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης συμπέραναν ότι η σπονδυλική αντοχή μπορεί να προβλεφθεί από την FEA. Η σπονδυλική αντοχή του Ο2 που υπολογίστηκε από την μέθοδο ήταν 2154 ± 685 N, ενώ ήταν δυνατή η ανίχνευση προϋπάρχοντος σπονδυλικού κατάγματος καλύτερα από ότι με την υπολογιζόμενη με την DXA οστική πυκνότητα (Εικόνα 7) (37).



Εικόνα 7: Η διαφορά της οστικής πυκνότητας (BMD) και της σπονδυλικής αντοχής μεταξύ της ομάδας που έχει υποστεί κάταγμα και της ομάδας χωρίς κάταγμα είναι στατιστικά σημαντική αν και υπερέχει στην προβλεπτική ικανότητα κατάγματος η σπονδυλική αντοχή ($p < 0.0001$ για την σπονδυλική αντοχή, έναντι $p < 0,005$ για την BMD (τροποποιημένο από Kazuro Imai και λοιποί (2008))(37).

4.2.3.Ανωτερότητα της FEA συγκριτικά με την QCT στην πρόβλεψη της αντοχής των σπονδύλων

Η σχέση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και της οστικής αντοχής, δεν βασίζεται σε μηχανικές αρχές και γι' αυτό η μέτρηση της οστικής πυκνότητας δεν αντικατοπτρίζει τα λεπτά γεωμετρικά χαρακτηριστικά και τις πυκνομετρικές ανομοιογένειες που μπορούν να επηρεάζουν την σπονδυλική οστική αντοχή. Η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων όμως φαίνεται να ξεπερνά αυτούς τους περιορισμούς.



Εικόνα 8: Η σχέση μεταξύ της αντοχής όπως υπολογίζεται από την μηχανική δοκιμασία (Compressive strength) και της αντοχής και δυσκαμψίας όπως υπολογίζονται από την FEA (F_{FE} , K_{FE}) καθώς και της οστικής πυκνότητας όπως υπολογίζεται από την QCT (BMD_{QCT}) (τροποποιημένο από R. Paul Crawford και λοιποί (2003))(33).

Οι R. Paul Crawford και λοιποί (2003), προσπάθησαν να στοιχειοθετήσουν ότι η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων μπορούν να προβλέψει την οστική αντοχή καλύτερα από ότι οι μετρήσεις με QCT. 13 πτωματικά σπονδυλικά σώματα από 13 διαφορετικούς δότες, υπεβλήθησαν σε ποσοτική αξονική τομογραφία (O1-O4, ηλικία: 37-87 έτη, Άνδρες: 6, Γυναίκες = 7) και μετρήθηκε η οστική τους πυκνότητα (BMD_{QCT}). Τα QCT δεδομένα των voxel, μετατράπηκαν γραμμικά ελαστικά μοντέλα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων για κάθε σπόνδυλο, από τα οποία υπολογίστηκε η οστική δυσκαμψία και αντοχή. Επίσης οι σπόνδυλοι δοκιμάστηκαν μηχανικά με συμπίεση και υπολογίστηκε η οστική αντοχή.

Η σπονδυλική αντοχή που υπολογίστηκε μηχανικά, συσχετίστηκε θετικά με την υπολογιζόμενη με την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων αντοχή ($r^2=0.86$, $P<0.0001$) και δυσκαμψία ($r^2=0.82$, $P=0.0001$), ενώ η συσχέτιση της με την BMD_{QCT} ήταν $r^2=0.53$, $P=0.005$ (Εικόνα 8). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν πως η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων είναι ανώτερη από την QCT στην πρόβλεψη της σπονδυλικής αντοχής σε καταστάσεις συμπίεση και κατ' επέκταση της τον κλινικό κίνδυνο κατάγματος (33).

4.3. Η εγκυρότητα της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας για οστεοπόρωση στην σπονδυλική στήλη

Οι David C Lee και λοιποί(2015) διεξήγαγαν μελέτη εγκυρότητας (validation), που αφορούσαν την μετρούμενη με την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων, συνολική οστική αντοχή και τη σχέση της με τους θεραπευτικούς παράγοντες της οστεοπόρωσης. Συνέκριναν τα αποτελέσματα της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων με την άμεση μηχανική δοκιμή των οστών μακάκων (*cynomolgus monkeys*) που τυχαιοποιημένα τοποθετήθηκαν σε τρεις θεραπευτικές ομάδες, για περίοδο 16 μηνών. Η μία ομάδα υποβλήθηκε σε εικονικό χειρουργείο (sham surgery) και εικονική θεραπεία (Sham – Vehicle), η δεύτερη ομάδα σε ωθηκεκτομή και εικονική θεραπεία(OVX-Vehicle) και η τρίτη ομάδα σε ωθηκεκτομή και χορήγηση δανοσουμάμπης (OVX-DMAb).

Μετά τον 16ο μήνα της θεραπείας, ο Θ12 θωρακικός σπόνδυλος αφαιρέθηκε και σαρώθηκε με μικρο-αξονική τομογραφία (micro-CT). Επίσης υποβλήθηκε σε μηχανικές δοκιμασίες για να μετρηθεί η οστική αντοχή στην συμπίεση. Οι εικόνες της αξονικής τομογραφίας τροποποιήθηκαν και μετατράπηκαν σε πρότυπα μοντέλα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων. Τα μοντέλα αυτά αναλύθηκαν περαιτέρω από λογισμικό ανάλυσης των ανθρώπινων οστών του FDA. Έγινε μελέτη της οστικής αντοχής, αλλά όχι της οστικής δυσκαμψίας, γιατί η πρώτη είναι κλινικά πιο σημαντική ενώ η μέτρηση της δυσκαμψίας έχει περιορισμούς λόγω τεχνικών artifacts.

Βρέθηκε ότι η οστική αντοχή του σπονδύλου, υπολογιζόμενη από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων, συσχετίζεται ισχυρά ($R^2= 0,97$, $n=52$) με τις μηχανικές δοκιμασίες ανεξάρτητα από χορήγηση ή όχι θεραπείας. ($p<0.12$). Επιπλέον η επίδραση της θεραπείας στην οστική αντοχή (OVX-DMAb έναντι OVX-Vehicle), ήταν σημαντική και δεν διέφερε ($p=0,79$) ανάμεσα στην μηχανική δοκιμασία(+57%, 95%CI[26%,95%]) και την ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων(+51%CI[20%,88%]).

Αυτά τα αποτελέσματα αναδεικνύουν ότι, η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων εκτίμα ορθά και αξιόπιστα την επίδραση της δανοσουμάμπης, στην οστική αντοχή της σπονδυλικής στήλης των μακάκων (38).

5. Τα κύρια πεδία εφαρμογής της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την εκτίμηση της αντοχής των οστών

Η μέθοδος της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων στα ανθρώπινα οστά φαίνεται να έχει μεγάλο εύρος εφαρμογής. Αν και υπάρχουν περιορισμοί στην χρήση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας σε ανθρώπους, λόγω της δυνητικής καρκινογένεσης καθώς και περιορισμοί κόστους και διαθεσιμότητας των λογισμικών FEA, σε αρκετές μελέτες με αντικείμενο την αξιολόγηση νέων φαρμάκων η FEA αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι. Επίσης σημαντικό ρόλο έχει στην αξιολόγηση χειρουργικών θεραπευτικών πρακτικών όπως η σπονδυλοδεσία και σπονδυλοπλαστική καθώς και κάθε κατάστασης που μπορεί να μειώσει την οστική αντοχή όπως η ατελής οστεογένεση, η χρήση κορτικοστεροειδών, η ιδιοπαθής οστεοπόρωση και η κάκωση του νωτιαίου μυελού. Παρακάτω γίνεται παράθεση των σημαντικότερων, σύγχρονων μελετών, με έμφαση σε αυτές που αξιολογούν τις θεραπείες της οστεοπόρωσης.

5.1. Χρήση της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την μελέτη της αγωγής για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση in vivo

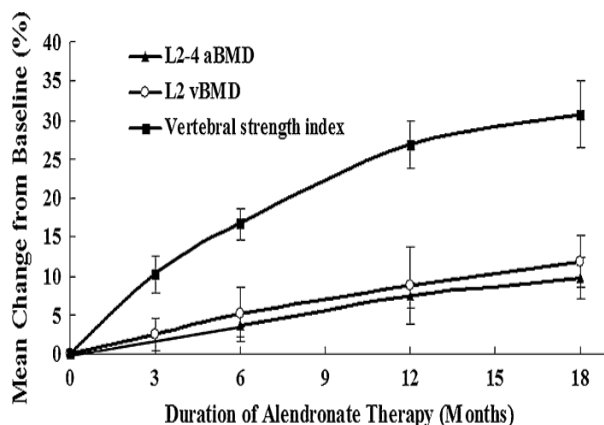
5.1.1.Υπεροχή της υπολογιζόμενης από την FEA σπονδυλικής αντοχής έναντι της QCT, DXA σε θεραπεία με αλενδρονάτη

Ο Imai K (2011) διεξήγαγε μία μελέτη σε γυναίκες από την Ιαπωνία, με σκοπό την αξιολόγηση της επίδραση της αλενδρονάτης στην οστεοπόρωση, με τη χρήση βασιζόμενης στην QCT, FEA, in vivo. Εξετάστηκαν 33 γυναίκες με οστεοπόρωση, που έλαβαν αγωγή με αλενδρονάτη (5mg την εβδομάδα) για 18 μήνες. Επίσης οι εξεταζόμενες υποβλήθηκαν σε DXA στην σπονδυλική στήλη.

Η μέση ποσοστιαία αύξηση από την έναρξη της θεραπείας έως τους 3 μήνες στην σπονδυλική αντοχή ήταν 10.2% ενώ στην νBMD του Ο2 2.5%. Μετά από θεραπεία 6 μηνών η μέση αύξηση από την έναρξη της αγωγής ήταν 16.7% στην

σπονδυλική αντοχή, 5.1% στην vBMD που μετράται στον Ο2 σπόνδυλο και 3.7% στην Ο2-4 μετρούμενη aBMD.

Μετά από 12 μήνες θεραπείας η ποσοστιαία αύξηση από την έναρξη της θεραπείας ήταν 26.9% στην σπονδυλική αντοχή, 8.8% στην vBMD του Ο2 και 7.5% στην Ο2-4 μετρούμενη aBMD



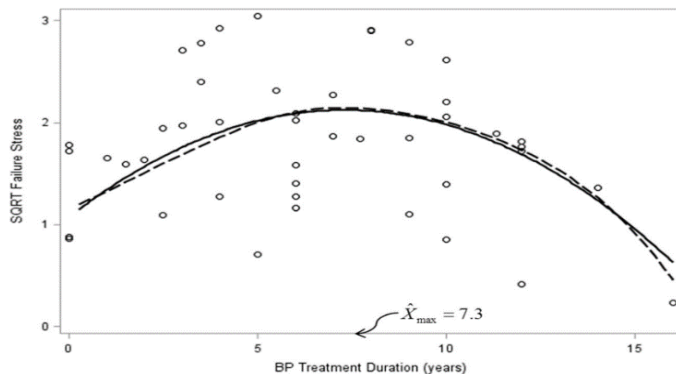
Εικόνα 9: Μέσες αλλαγές από την έναρξη της θεραπείας με αλενδρονάτη για την υπολογιζόμενη από τη FEA σπονδυλική αντοχή, την vBMD και την aBMD (τροποποιημένο από Imai k.(2011)(39).

. Στους 18 μήνες θεραπείας η μέση αύξηση από την έναρξη της θεραπείας ήταν 31.8% στην σπονδυλική αντοχή, 10.9% στην vBMD που μετράται στον Ο2 σπόνδυλο και 9.5% στην aBMD του Ο2-4. Η ποσοστιαία μεταβολή στην σπονδυλική αντοχή ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ της έναρξης της αγωγής και των 3, 6, 12 and 18 μήνες ($p < 0.0001$)

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η FEA δίνει πιο ακριβή αποτελέσματα από ότι η BMD μετρούμενη με την DEXA ή την QCT (Εικόνα 9). Η FEA ακόμη μπορεί να ανιχνεύσει τα ευεργετικά αποτελέσματα της αλενδρονάτης στους 3 μήνες αγωγής, ενώ σε όλες τις οστεοπορωτικές γυναίκες υπό αγωγή με αλενδρονάτη, παρατηρήθηκε βελτίωση της σπονδυλική αντοχής στους 12 και 18 μήνες από την έναρξη της (39),(40).

5.1.2.Χρονοεξαρτώμενη δράση των διφωσφονικών

Σε άλλη μία μελέτη ο Ward και λοιποί (2016) διεξήγαγαν βιοψίες του λαγονίου οστού σε 45 γυναίκες με οστεοπόρωση θέλοντας να αξιολογήσει την επίδραση της αλενδρονάτης της ριζενδρονάτης ή της ιβανδρονάτης που χορηγήθηκαν για διάστημα έως και 16 έτη. Το σπογγώδες οστό των βιοψιών αξιολογήθηκε με Micro-QCT και αναλύθηκε με στατιστικά μοντέλα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων.



Εικόνα 10: Η σχέση της τάσης αντοχής σε αστοχία (failure stress) με τον χρόνο θεραπείας με διφωσφονικά (τροποποιημένο από Ward και λοιποί (2016)(41).

Υπολογίστηκαν παράμετροι όπως ο Όγκος οστών/Συνολικός όγκος (Bone volume-Total Volume(BV/TV)) σε σχέση με την ηλικία, καθώς και παράμετροι FEA όπως η τάση (stress) και η παραμόρφωση (stiffness). Για θεραπείες με διφωσφονικά έως και 7,3 έτη παρατηρήθηκε αύξηση στην οστική τάση και παραμόρφωση(Εικόνα 10). Αντίθετα για θεραπείες μεγαλύτερης διάρκειας των 7,3 ετών, μείωση στις παραπάνω παραμέτρους παρατηρήθηκε (41).

5.1.3.Ριζενδρονάτη

D. Anitha και λοιποί, (2013) μελέτησαν με ποσοτική αξονική τομογραφία 10 ασθενείς υπό θεραπεία με ριζενδρονάτη για περισσότερα από 3 έτη. Υπολογίστηκαν παράμετροι όπως η τοπικός δείκτης λυγισμού (local buckling ratio (BR)) του αυχένα του μηριαίου.

Η οστική αντοχή επίσης εξετάστηκε, μέσω FEA και το φορτίο θραύσης (F_{cr}) από πλευρικές προσομοιώσεις εικονικών φορτίσεων υπολογίστηκε. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες με βάση τις μεταβολές των φορτίων θραύσης (F_{cr}): Επαρκής ($F_{cr} = -22\%$), Ανεπαρκής($F_{cr} = +20\%$) και Αδιευκρίνιστη($F_{cr} = -2\%$) ομάδα, σε σχέση με την ανταπόκριση στην ριζενδρονάτη.

Μικρότερο εύρος τιμών του τοπικού δείκτη λυγισμού (local buckling ratio (BR)) ανά έτος βρέθηκε στην επαρκώς ανταποκρινόμενη υποομάδα (min=2.14, max=8.04) ενώ μεγαλύτερο εύρος τιμών στην ανεπαρκώς ανταποκρινόμενη υποομάδα (min=1.72, max=11.38) .

Οι συμμετέχοντες της ανεπαρκώς ανταποκρινόμενης υποομάδας εμφάνισαν αυξημένη τοπικό δείκτη λυγισμού (local buckling ratio (BR)) στην ανώτερη-πρόσθια

και ανώτερη-οπίσθια περιοχή. Αυτές οι αυξημένου τοπικού δείκτη λυγισμού περιοχές, συμβαδίζουν με τις υπολογιζόμενες με την FEA περιοχές κρίσιμης παραμόρφωσης (critical strain regions). Η επαρκώς ανταποκρινόμενη ομάδα έδειξε σημαντικά μειωμένες περιοχές παραμόρφωσης.

Αναδείχθηκε έτσι η υπεροχή του συνδυασμού του δείκτη λυγισμού (γεωμετρία) όπως υπολογίζεται από την QCT με τα κρίσιμα φορτία θραύσης (δομή) όπως υπολογίζεται από την FEA, έναντι των μετρήσεων οστικής πυκνότητας. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης θεωρούν ότι οι γεωμετρικές παράμετροι του οστού είναι σημαντικές για τον υπολογισμό του κινδύνου κατάγματος του ισχίου (42).

5.1.4.Ιβανδρονάτη

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη, με συμμετοχή και ομάδας ελέγχου, οι E. M Lewiecki και λοιποί(2009), αξιολόγησαν το αποτέλεσμα θεραπείας με ιβανδρονάτη (150mg per os, τον μήνα) για 12 μήνες, με τη μέτρηση της BMD στο ισχίο και την οσφύ. Επίσης υπολογίστηκε η οστική αντοχή (bone strength) με την χρήση μοντέλων FE. Στη μελέτη συμμετείχαν 93 οστεοπορωτικές γυναίκες, εκ των οποίων 47 έλαβαν ιβανδρονάτη από του στόματος και οι 47 που έλαβαν placebo για μια περίοδο 12 μηνών.

Η ιβανδρονάτη οδήγησε σε αύξηση της συνολικής BMD του ισχίου περισσότερο από ότι το placebo μετά από 12 μήνες θεραπείας. Η υπολογιζόμενη με την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων οστική αντοχή του ισχίου, σχετιζόμενη με την οστική πυκνότητα, καθώς και την μηριαία(femoral), περιφερική (peripheral) και σπογγώδη (trabecular) αντοχή αυξήθηκε στην ομάδα με την ιβανδρονάτη σε σχέση με την ομάδα του placebo. (διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου: 4.1%, $p < 0.001$; 5.9%, $p < 0.001$; 2.5%, $p = 0.011$; 3.5%, $p = 0.003$, αντίστοιχα). Η ιβανδρονάτη οδήγησε στην βελτίωση της οσφυϊκής, μηριαίας, και σπογγώδους αντοχής καθώς και της προσθοπίσθια παραμόρφωση έναντι της ομάδας placebo (7.1%, $p < 0.001$; 7.8% , $p < 0.001$; 5.6% , $p < 0.023$; 6.3% $p < 0.001$, αντίστοιχα).

Βάση αυτής της μελέτης, φαίνεται ότι η μηνιαία θεραπεία με ιβανδρονάτη οδηγεί σε αύξηση της οστικής πυκνότητας και της οστικής αντοχής του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης όπως αυτές προσεγγίζονται από την QCT και τα μοντέλα

FEA(43).

5.1.5.Διφωσφονικά και άτυπα κατάγματα.

Οι Leung και λοιποί (2013) προσπάθησαν να συσχετίσουν τη μακροχρόνια λήψη διφωσφονικών με τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου. Έγινε μέτρηση της BMD στο ισχίο και στη μεσότητα της διάφυσης του μηριαίου, καθώς και FEA για τον υπολογισμό του τάσης (stress) και παραμόρφωσης (stiffness), σε 28 οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με 4 χρόνια θεραπείας με διφωσφονικά. Συμμετείχε ακόμη και μία ομάδα ελέγχου με 38 γυναίκες χωρίς θεραπεία.

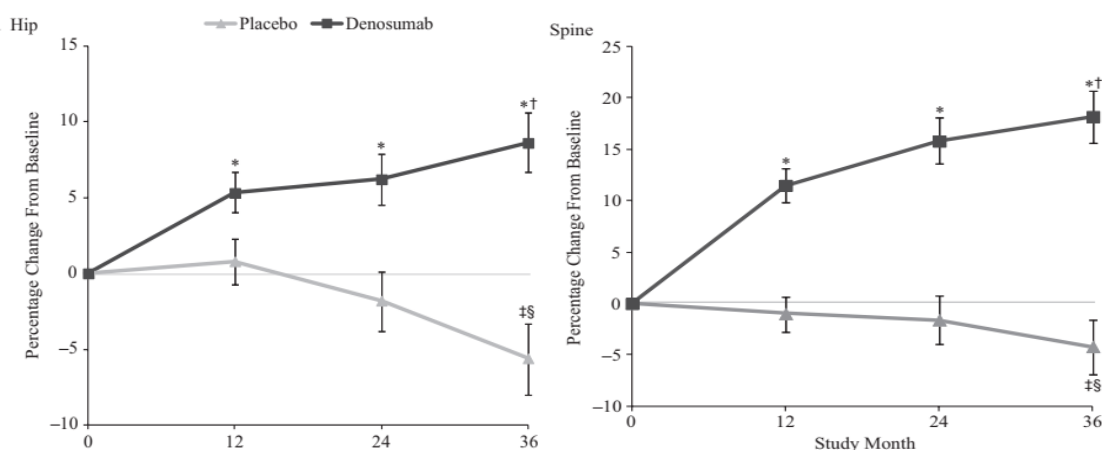
Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά εμφάνισαν χαμηλότερη οστική μάζα (BMC) στην διάφυση του μηριαίου ($P<0,005$). Η υψηλής ευκρίνειας περιφερική QCT έδειξε χαμηλότερη πυκνότητα στο σπογγώδες οστό, λιγότερες οστεοδοκίδες αλλά μεγαλύτερη απόσταση ανάμεσα στις οστεοδοκίδες στην κνήμη και στο άπω τμήμα της κερκίδα. Επίσης η Ανάλυση των Πεπερασμένων Στοιχείων ανέδειξε σημαντικά χαμηλότερη τάση και παραμόρφωση στην κνήμη (44).

5.1.6.Δενοσουνάμπη - Μελέτη FREEDOM

Στην Freedom, μία διεθνής, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες, αξιολογήθηκαν οι επιπτώσεις της θεραπείας με δενοσουμάμπη για 36 μήνες. 48 γυναίκες από την ομάδα ελέγχου έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ 51 γυναίκες έλαβαν Δενοσουμάμπη. Οι T. M. Keaveny και λοιποί (2013), διεξήγαγαν ποσοτική αξονική τομογραφία, καθώς και ανάλυση με πεπερασμένα στοιχεία στο ισχίο και την σπονδυλική στήλη με στόχο τη μελέτη της οστικής αντοχής.

Για τις γυναίκες που έλαβαν Δενοσουμάμπη, η οστική αντοχής του ισχίου όπως μετρήθηκε από την FEA, αυξήθηκε σε σχέση με την έναρξη της μελέτης κατά 5.3% ($p<0.0001$) στους 12 μήνες και βαθμιαία με την πάροδο του χρόνου στο 8,6% ($p<0.0001$) στους 36 μήνες. Αντίθετα, οι γυναίκες από την ομάδα ελέγχου δεν εμφάνισαν αξιόλογη μεταβολή σε ότι αφορά την αντοχή του ισχίου στους 12 μήνες, ενώ εμφάνισαν μειωμένη οστική αντοχή έως και 5.6% ($p<0.0001$) στους 36 μήνες, συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης. Μετά από 36 μήνες θεραπείας η οστική αντοχή

του ισχίου ήταν υψηλότερη κατά 14.3% για τις γυναίκες που έλαβαν δενοσουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην σπονδυλική στήλη οι μεταβολές στην οστική αντοχή ήταν μεγαλύτερες. Η αντοχή της σπονδυλικής στήλης αυξήθηκε κατά 18,2% ($p < 0.0001$) σε σύγκριση με την έναρξη της θεραπείας, ενώ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου μειώθηκε κατά -4.2% στους 36 μήνες. Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, η σπονδυλική οστική αντοχή αυξήθηκε στην ομάδα που έλαβε δενοσουμάμπη κατά 22.4% ($p < 0.0001$)(Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Μέση ποσοστιαία μεταβολή της αντοχής του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης, για την ομάδα ελέγχου και την ομάδα που έλαβε δενοσουμάμπη, όπως διαμορφώθηκε από την μελέτη με FEA T. M. Keaveny και λοιποί, 2013).

Η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων έδειξε αύξηση στην οστική αντοχή, στο σπογγώδες και φλοιώδες οστό του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης για τους ασθενείς που έλαβαν δενοσουμάμπη. Αντίθετα η οστική αντοχή του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης μειώθηκε από την έναρξη της θεραπείας για την ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο, όμως περαιτέρω ανάλυση έδειξε πως η αντοχή του φλοιώδους διαμερίσματος διατηρήθηκε (45).

5.1.7.FREEDOM – εναλλακτική smooth FEA μεθοδολογία

Οι P. Zysset και λοιποί, (2015) μελέτησαν τις επιδράσεις της δενοσουμάμπης στην σπονδυλική και μηριαία αντοχή κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης FREEDOM, με την χρήση μιας εναλλακτικής μεθοδολογίας ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων (smooth FEA).

Αυτή η εναλλακτική και πιθανά πιο ακριβής προσέγγιση, αφορά τη χρήση ομαλών (smooth) τετραεδρικών πλεγμάτων του σπογγώδους διαμερίσματος, που περιβάλλεται από ένα στρώμα από φλοιώδη στοιχεία. Τα αποτελέσματα της μηριαίας αντοχής σε μοντέλα στάσης και πτώσης (stance and fall) προσεγγίστηκαν. Η ποσοτική αξονική τομογραφία για το εγγύς μηριαίο οστό και τους O1 και O2 σπονδύλους εξετάστηκαν με την FEA μεθοδολογία στην έναρξη της μελέτης, τους 12, 24 και 36 μήνες. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 51 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση υπό θεραπεία με δενοσουμάμπη και 47 γυναίκες στην ομάδα ελέγχου. Τα δεδομένα από την ποσοτική αξονική τομογραφία μετατράπηκαν σε smooth FEA δεδομένα για να υπολογιστεί η σπονδυλική αντοχή.

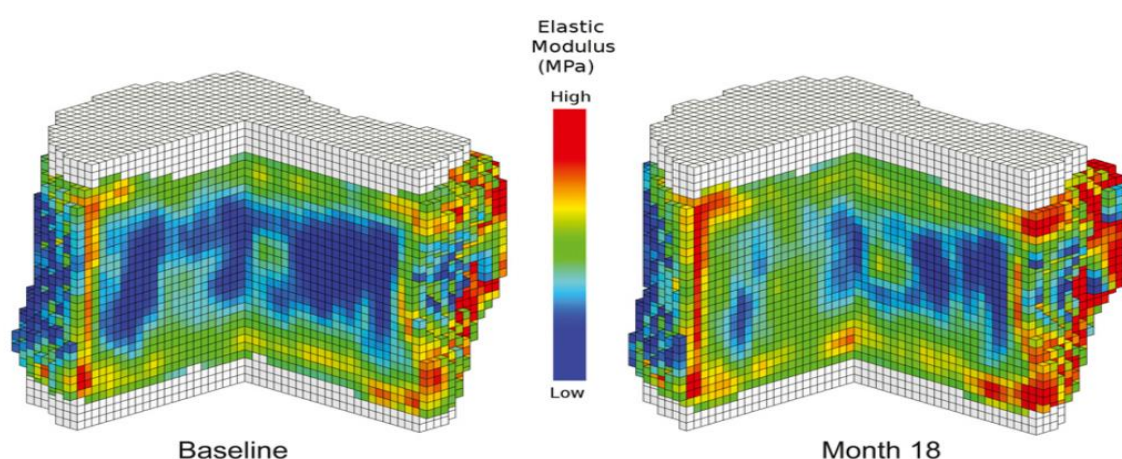
Η δενοσουμάμπη φάνηκε να αυξάνει την σπονδυλική αντοχή του σώματος των σπονδύλων κατά 10.8%, 14.0%, and 17.4% από την έναρξη της μελέτης στους 12, 24, και 36 μήνες, αντίστοιχα ($p < 0.0001$). Η δενοσουμάμπη επίσης βελτίωσε την μηριαία αντοχή στην δοκιμασία πτώσης κατά 4.3%, 5.1%, και 7.2% από την έναρξη της θεραπείας στους 12, 24, και 36 μήνες αντίστοιχα ($p < 0.0001$). Παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στην δοκιμασία στάσης, με αυξήσεις της τάξης του 4.2%, 5.2%, and 5.2% από την έναρξη της αγωγής ($p < 0.0007$).

Με την χρήση αυτής της εναλλακτικής μεθόδου ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων, οι ερευνητές επιβεβαίωσαν τα σημαντικά πλεονεκτήματα της θεραπείας με δενοσουμάμπη στην αντοχή της οσφυϊκής στήλης και του μηριαίου που είχε και παλαιότερα αναδειχθεί και από άλλους ερευνητές και κλασικά μοντέλα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων (46).

5.1.8.Αξιολόγηση με FEA της θεραπείας με τεριπαρατίδη, για 24 μήνες

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, οι M. Kleerekoper και λοιποί (2014), αξιολόγησαν την θεραπεία με 20 mg την ημέρα τεριπαρατίδη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Έγινε χρήση ποσοτικής αξονικής τομογραφίας για την αξιολόγηση παραμέτρων όπως η ογκομετρική BMD στην σπονδυλική στήλη και το ισχίο, καθώς και εφαρμογή πρωτοκόλλων FEA στα δεδομένα της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας για τον υπολογισμό της οστικής αντοχής της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου.

Συμμετείχαν 35 γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση. 30 γυναίκες έλαβαν αγωγή για 18 μήνες. Στον 18^ο μήνα της θεραπείας η αύξηση της vBMD στην σπονδυλική στήλη ήταν 10,05% ($p<0,005\%$), ενώ η μετρούμενη με την FEA, οστική αντοχή στον Ο3 σπόνδυλο αυξήθηκε κατά 17,43%. ($p<0,001$). Η συνολική ογκομετρική BMD στο ισχίο αυξήθηκε κατά 2,22% ($p=0,021$) και η υπολογιζόμενη οστική αντοχή του ισχίου αυξήθηκε κατά 2.54% ($p=0.045$).



Εικόνα 12: Βασιζόμενα στην QCT μοντέλα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων του Ο3 σπονδύλου, πριν και μετά από την θεραπεία με τεριπαρατίδη. Η θεραπεία βελτίωσε τις ιδιότητες του οστού ως υλικού (material properties), όπως για παράδειγμα στο απεικονιζόμενο μέτρο ελαστικότητας (elastic modulus), που είχε ως αποτέλεσμα μία σημαντική αύξηση στην συνολικά υπολογιζόμενη σπονδυλική αντοχή στην συμπίεση. (Τροποποιημένο από M. Kleerekoper και λοιποί (2014)(47).

Οι μελετητές συμπέραναν ότι η θεραπεία με τεριπαρατίδη αύξησε την vBMD. Επίσης αυξήθηκε και η μηριαία και σπονδυλική αντοχή, που υπολογίστηκε από τα μοντέλα της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων. Αυτά τα αποτελέσματα κατά την διάρκεια των 24 μηνών της θεραπείας συνάδουν με το γνωστό θετικό οστεοαναβολικό αντίκτυπο της θεραπείας με τεριπαρατίδη (47).

5.1.9. Μελέτη της επίδρασης της Τεριπαρατίδης – EUROFORS study

Η μελέτη EUROFORS HR QCT αποτελεί μια υπομελέτη μιας Ευρωπαϊκής, τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης παρακολούθησης οστεοπορωτικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Οι C. Graeff και λοιποί, (2009) χρησιμοποίησαν την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων πάνω σε δεδομένα ποσοτικής αξονικής

τομογραφίας, για την αξιολόγηση της οστικής αντοχής σε οστεοπορωτικές γυναίκες που έλαβαν αγωγή με τεριπαρατίδη.

Σε μία ομάδα της μελέτης EUROFORS, συμπεριελήφθησαν 44 οστεοπορωτικές γυναίκες, στις οποίες διεξήχθη ποσοτική αξονική τομογραφία και ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων. Τα δεδομένα των τεχνικών αυτών αξιολογήθηκαν μετά από 0, 6, 12, 24 μήνες θεραπείας με 20 mg την ημέρα με τεριπαρατίδη. Η οστική αντοχή και παραμόρφωση που υπολογίστηκαν με την μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων σε εικονικές συνθήκες συμπίεσης και κάμψης και αντιστοιχήθηκαν με την ογκομετρική BMD και τον Όγκο οστών/Συνολικό όγκο (Bone volume-Total Volume(BV/TV). Επίσης διεξήχθη και DXA στην οποία υπολογίστηκε η aBMD της οσφυϊκής μοίρας.

Σημαντική αύξηση ($p < 0,0001\%$) σε όλες τις εξεταζόμενες παραμέτρους στους 6 μήνες μετά την έναρξη της τεριπαρατίδης παρατηρήθηκε. 2 χρόνια μετά η οστική αντοχή στην συμπίεση αυξήθηκε κατά $28.1 \pm 4.7\%$ (SE), και στην κάμψη κατά $28.3 \pm 4.9\%$, ενώ η BV/TV αυξήθηκε κατά $54.7 \pm 8.8\%$, η ογκομετρική BMD κατά $19.1 \pm 4.0\%$, και η aBMD οσφυϊκής μοίρας του O1-4 κατά 10.2 ± 1.2 .

Οι μεταβολές της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων ήταν μεγαλύτερες από αυτές της BMD και δεν διαφέρουν από αυτές της BV/TV. Επίσης το μέγεθος των περιοχών υψηλού κινδύνου κατάγματος μειώθηκε σημαντικά. Η θεραπεία με PTH 1-34 οδηγεί σε αύξηση της οστικής αντοχής για πολλές καταστάσεις φόρτισης έως και 30%. Επίσης οι μεταβολές της FEA δείχνουν καλύτερη ανταπόκριση στις μεταβολές των παραμέτρων από ότι η πυκνομετρία (densitometry) (48).

5.1.10.Μελέτη της επίδρασης της τεριπαρατίδης σε κνήμη και κερκίδα

Οι MacDonald και λοιποί (2011), προσπάθησαν να εκτιμήσουν την επίδραση της τεριπαρατίδης στην άπω κερκίδα και κνήμη, που ήταν ασαφής παλαιότερα. Χρησιμοποίησαν υψηλής ευκρίνειας περιφερική αξονική τομογραφία, μετά από 0, 6, 12 και 18 μήνες θεραπείας με 20mg τεριπαρατίδης την ημέρα, με σκοπό την μελέτη των μεταβολών στην οστική μικροαρχιτεκτονική και στην αντοχή στο άπω τμήμα της κερκίδας και της κνήμης. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 11 γυναίκες με

οστεοπόρωση. Η τελική ανάλυση παρείχε δεδομένα από την κερκίδα για 9 γυναίκες και για την κνήμη από 11 γυναίκες.

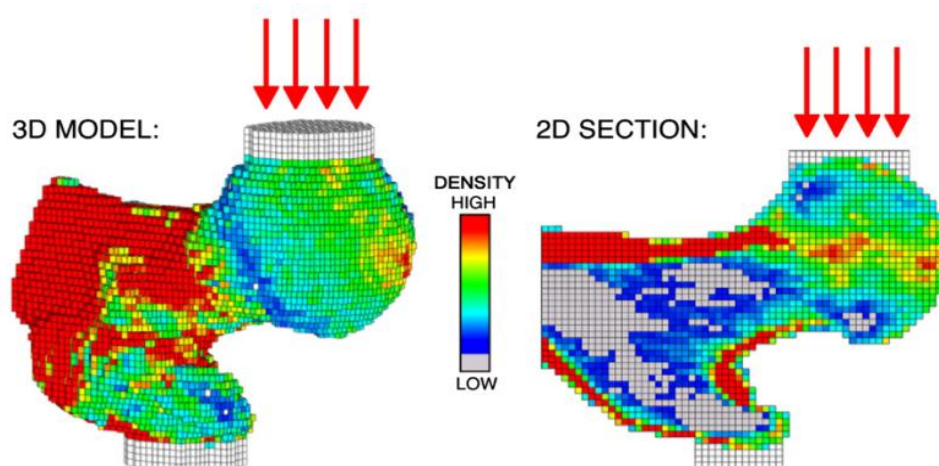
Στους 18 μήνες παρατηρήθηκε μία μείωση στην ολική(overall) BMD και την φλοιϊκής (cortical) BMD στο άπω τμήμα της κερκίδας($p=0.05$) και της κνήμης($p=0.01$). Η μείωση στην φλοιϊκή BMD συνδυάστηκε με τάση για αυξημένη φλοιϊκή ποροτικότητα και στις δύο θέσεις. Στο άπω τμήμα της κερκίδας στους 18 μήνες θεραπείας με τεριπαρατίδη υπήρχε ακόμα συσχέτιση με λέπτυνση του σπογγώδους οστού ($p=0.009\%$), και ελαττούμενος δείκτης όγκου οστού (trabecular bone volume ratio, BV/TV), ($p=0.08$). Επίσης παρατήρησαν ανάλογες αλλαγές και στο άπω τμήμα της κνήμης. Οι μεταβολές στην δομή του φλοιώδους οστού, συμβαδίζουν με τις επιδράσεις της τεριπαρατίδης στη φλοιϊκή οστική ανακατασκευή. Παρά όμως αυτές τις μεταβολές στην ποιότητα του οστού, η οστική αντοχή διατηρήθηκε από την έναρξη της θεραπείας στους 6, 12 και 18 μήνες(ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας $-0,8\%$ στη κερκίδα και $1,6\%$ στην κνήμη).

Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μείωση στην φλοιϊκή BMD, συσχετίστηκε με αυξημένη φλοιϊκή ποροτικότητα και στην κερκίδα και στην κνήμη. Παρότι όμως η ποροτικότητα αυξήθηκε, η οστική αντοχή μετρούμενη με την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική μεταβολή (49).

5.1.11. Σύγκριση της τεριπαρατίδης με την αλενδρονάτη

Οι T. M. Keaveny και λοιποί (2012) διεξήγαγαν ποσοτική αξονική τομογραφία για την εκτίμηση της οστικής αντοχής του μηριαίου σε 48 γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση, που αποτελούσαν υποομάδα της μελέτης FACT (Forteo Alendronate Comparator Trial). Χρησιμοποίησαν ποσοτική αξονική τομογραφία μετά από 0, 6, 18 μήνες θεραπείας με 20 mg τεριπαρατίδης την ημέρα ή 10 mg αλενδρονάτης την ημέρα. Η ποσοτική αξονική τομογραφία που διεξήχθη στους 0, 6 και 18 μήνες έδωσε στοιχεία για την vBMD του σπογγώδους οστού, την vBMD του περιφερικού(peripheral) οστού και την ολική (σπογγώδες και περιφερικού) vBMD. Η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων που διεξήχθη στη συνέχεια υπολόγισε την οστική αντοχή του μηριαίου σε συνθήκες εικονικής πτώσης.

Τον 18^ο μήνα της θεραπείας, παρατηρήθηκε ότι σε γυναίκες υπό θεραπεία με τεριπαρατίδη, η vBMD του σπογγώδους οστού αυξήθηκε έναντι των τιμών στην έναρξη της θεραπείας (+4.6%, $p < 0.001$), η περιφερική vBMD μειώθηκε (-1.1%, $p < 0.05$), η ολική ποσοτική BMD αυξήθηκε ελαφρώς (+1.0%, $p = 0.38$) ενώ η μηριαία οστική αντοχή (+5.4%, $p = 0.06$) δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική μεταβολή, αλλά ο λόγος της αντοχής με την ολική vBMD βελτιώθηκε. (+4.0%, $p = 0.04$). Η αύξηση του λόγου της αντοχής με την ολική vBMD, δείχνει ότι η συνολική μηριαία οστική αντοχή συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης αυξήθηκε περισσότερο από ότι η ολική πυκνότητα.



Εικόνα 13: Τρισδιάστατη και δισδιάστατη απεικόνιση του ισχίου. Οι χρωματικές διαβαθμίσεις κάθε κόμβου, ανταποκρίνονται στην μετρούμενη από την QCT οστική πυκνότητα. Εικονικές φορτίσεις εφαρμόζονται στην κεφαλή του μηριαίου(50).

Στις γυναίκες που έλαβαν αγωγή με αλενδρονάτη, υπήρξε μία μικρή (< 1%) αλλά όχι σημαντική μεταβολή συγκριτικά με την έναρξη της θεραπείας στην vBMD. Η μόνη σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο θεραπείες σχετιζόταν με μεταβολές στην σπογγώδη vBMD του σπογγώδους οστού. ($p < 0.005$). ΣΕ αναλογία με τις μεταβολές της περιφερικής vBMD, η οστική ισχύς του μηριαίου αυξήθηκε περισσότερο για την τεριπαρατίδη από ότι για την αλενδρονάτη ($p = 0,02$).

Οι ερευνητές έβγαλαν το συμπέρασμα ότι παρά τις διαφορετικές τμηματικές ανταποκρίσεις της ποσοτικής BMD για αυτές τις δύο θεραπείες, δεν μπορεί να ανιχνευτεί καμία μεταβολή σε ότι αφορά την οστική αντοχή του μηριαίου ανάμεσα στις

δύο θεραπείες, παρότι η οστική αντοχή του μηριαίου αυξήθηκε περισσότερο από ότι η ολική νBMD μετά τη θεραπεία με τεριπαρατίδη (50).

5.1.12.Θεραπεία με τεριπαρατίδη μετά από θεραπεία με Αλενδρονάτη ή Ριζενδρονάτη

Από την κλινική μελέτη OPTAMISE, προέκυψε το συμπέρασμα ότι η προηγούμενη θεραπεία με Αλενδρονάτη ή Ριζενδρονάτη σε οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, επηρεάζει την μεταγενέστερη θεραπεία με τεριπαρατίδη.

Συμμετείχαν 146 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έλαβαν αγωγή με 10mg την ημέρα ή 70 mg την εβδομάδα αλενδρονάτη και 146 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έλαβαν ριζενδρονάτη 5mg την ημέρα ή 30-35mg την εβδομάδα για το λιγότερο 24 μήνες. Οι Y. Chevalier και λοιποί (2010), προσπάθησαν να προσεγγίσουν το πώς η προηγούμενη θεραπεία με αλενδρονάτη ή ριζενδρονάτη σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της τεριπαρατίδης.

Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν δεδομένα που εξήχθησαν μέσω της QCT του Ο1 σπονδύλου, στην έναρξη της θεραπείας με τεριπαρατίδη καθώς και 12 μήνες μετά. Υπολογίστηκε ο λόγος (Bone volume-Total Volume(BV/TV) ενώ η παραμόρφωση και η αντοχή υπολογίστηκαν με την χρήση ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων.

Στους 12 μήνες θεραπείας με τεριπαρατίδη παρατηρήθηκε αύξηση του λόγου BV/TV, της παραμόρφωσης, και της αντοχής στους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αλενδρονάτη ή ριζενδρονάτη. Πάντως η αύξηση των ως άνω παραμέτρων είναι πιο εμφανής σε συμμετέχοντες που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ριζενδρονάτη. Η μέγιστη αύξηση σε της παραμόρφωσης σε ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία με ριζενδρονάτη σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν αλενδρονάτη ήταν ($24.6 \pm 3.2\%$ έναντι $14.4 \pm 2.8\%$, αντίστοιχα $p=0.0073$). Τελικά η οσφυϊκή οστική αντοχή αυξήθηκε κατά $27.2 \pm 3.5\%$ στην ομάδα που είχε λάβει ριζενδρονάτη έναντι $5.3 \pm 3.1\%$ στην ομάδα που έλαβε αλενδρονάτη. ($p=0.0042$).

Σύμφωνα με τους ερευνητές, αναδεικνύεται σαφέστατα ότι η τεριπαρατίδη μπορεί να δράσει ευεργετικά σε ασθενείς που είχαν λάβει αλενδρονάτη ή ριζενδρονάτη προγενέστερα, αλλά η προηγούμενη θεραπεία με ριζενδρονάτη έχει καλύτερο

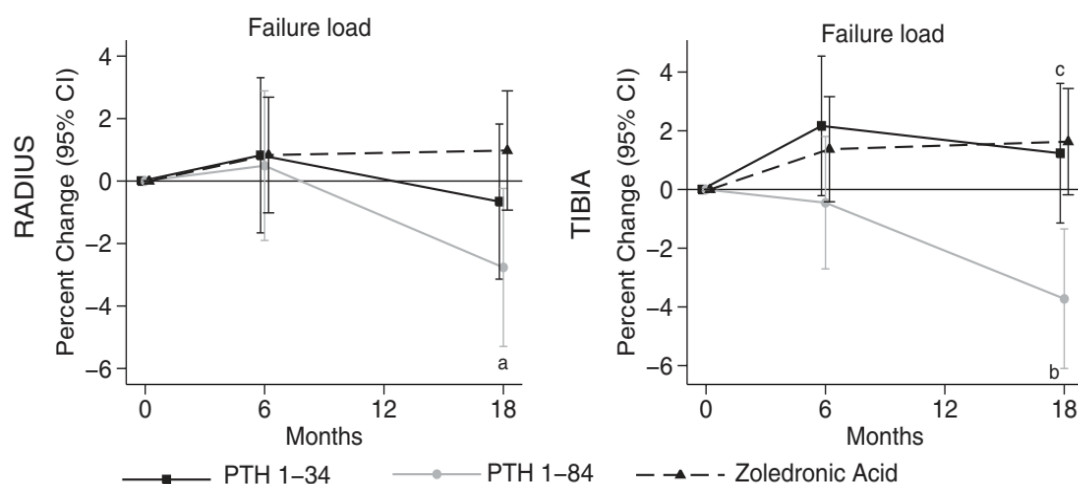
αντίκτυπο στις οστικές παραμέτρους από ότι αν είχε προηγηθεί αλενδρονάτη (51).

5.1.13. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τεριπαρατίδη, παραθορμόνη (PTH 1-84) και του ζολενδρονικού οξέος στον περιφερικό σκελετό

Οι Hansen και λοιποί (2013), σε μία μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, έκαναν χρήση περιφερικής αξονικής τομογραφίας για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας και της μικροαρχιτεκτονικής του οστού, αλλά και πρωτοκόλλων ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων για την εκτίμηση της οστικής αντοχής στο άπω τμήμα της κερκίδας και της κνήμης. Συμμετείχαν 18 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έλαβαν 20 mg την ημέρα τεριπαρατίδης και άλλες 20 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έλαβαν 20 mg την ημέρα παραθορμόνης (PTH 1-84). Επίσης στην κλινική μελέτη συμμετείχε και μια υποομάδα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση, που έλαβε ζολενδρονικό οξύ, 5 mg ετησίως.

Η οστεοαναβολική θεραπεία οδήγησε σε αύξηση της ποροτικότητας του φλοιού για την κερκίδα (Τεριπαρατίδη: $32 \pm 37\%$, PTH 1-84: $39 \pm 32\%$, $p < 0.001$ και για τις δύο θεραπείες) και για την κνήμη (Τεριπαρατίδη: $13 \pm 27\%$, PTH 1-84: $15 \pm 22\%$, $p < 0.001$ και για τις δύο θεραπείες) καθώς και στην αναμενόμενη μείωση της οστικής πυκνότητας στον φλοιό. Η θεραπεία με τεριπαρατίδη φάνηκε να αυξάνει το πάχος φλοιού. Το ζολενδρονικό οξύ δεν φάνηκε να επηρεάζει την ποροτικότητα του φλοιού σε καμμία θέση, ενώ συνάμα αύξησε την μετρούμενη πυκνότητα του φλοιού καθώς και το πάχος του φλοιού στην κνήμη καθώς και την trabecular volume fraction σε κερκίδα και κνήμη.

Σε ότι αφορά την υπολογιζόμενη από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων οστική αντοχή, διατηρήθηκε άλλα δεν αυξήθηκε με την τεριπαρατίδη και το ζολενδρονικό οξύ στην κερκίδα και την κνήμη, ενώ μειώθηκε με την παραθορμόνη PTH 1-84 στην κερκίδα ($-2.8 \pm 5.8\%$, $p < 0.05$) και την κνήμη ($-3.9 \pm 4.8\%$, $p < 0.001$). Πάντως, περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για να επιβεβαιώσει την μειωμένη οστική αντοχή μετά από θεραπεία με παραθορμόνη (PTH 1-84) (52)

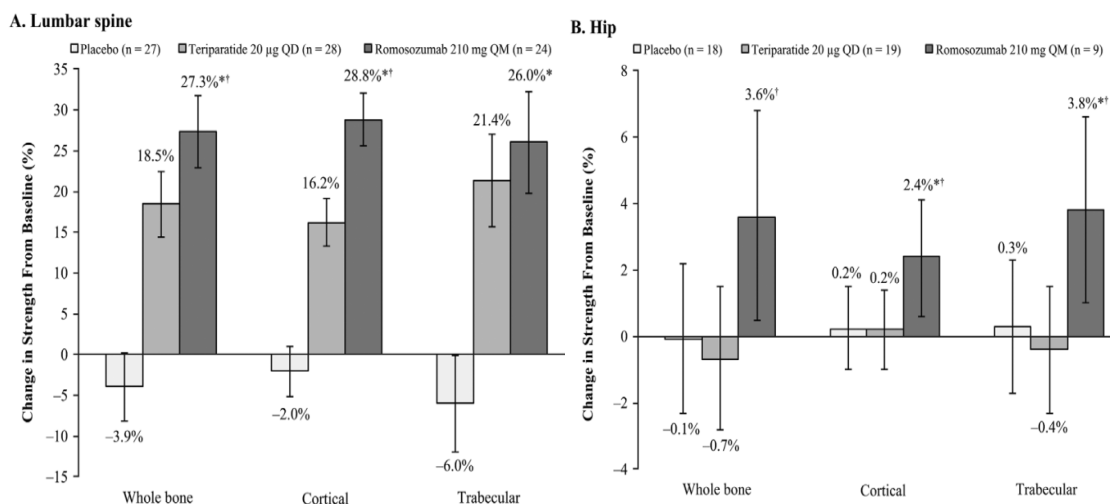


Εικόνα 14: Ποσοστιαίες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας στο υπολογιζόμενο από την FEA φορτίο θραύσης στην κερκίδα και την ωλένη. Παρατηρείται μείωση του φορτίου θραύσης και κατ' επέκταση της οστικής αντοχής σε θεραπεία με παραθορμόνη (PTH 1-84). (τροποποιημένο από Hansen και λοιποί (2013) (52).

5.1.14. Σύγκριση της ρομοσοζουμάμπης με την τεριπαρατίδη

Σε μία κλινική μελέτη φάσης II η ρομοσοζουμάμπη φαίνεται να αυξάνει την BMD όπως μετράται από την DXA, στο ισχίο και την σπονδυλική στήλη σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες. Σε μία υπομελέτη της παραπάνω κλινικής δοκιμής οι T. M. Keaveny και λοιποί (2017) διερεύνησαν αν αυτές οι παρατηρούμενες αυξήσεις στην BMD οδήγησαν επίσης σε βελτίωση της οστικής αντοχής, όπως προσεγγίζεται από την βασιζόμενη στην ποσοτική αξονική τομογραφία, ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων.

Οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν υποδόρια ρομοσοζουμάμπη 210 mg τον μήνα ή εικονικό φάρμακο, ή 20 mg ημέρα τεριπαρατίδης για 12 μήνες. Διεξήχθη ποσοτική αξονική τομογραφία στην σπονδυλική στήλη (82 γυναίκες) και στο εγγύς μηριαίο (46 γυναίκες) και τα αποτελέσματα αυτής αναλύθηκαν με πρωτόκολλα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων, στην έναρξη της θεραπείας και στους 12 μήνες της θεραπείας. Οι μετρήσεις της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας λήφθηκαν από το σώμα του Ο1 σπονδύλου ενώ έγινε και προσομοίωση πλάγιας πτώσης στο εγγύς μηριαίο.



Εικόνα 15: Μέσες ποσοστιαίες μεταβολές στην οστική αντοχή της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου όπως υπολογίζεται από την FEA, τον 12^ο μήνα της θεραπείας με εικονικό φάρμακο, τεριπατατίδη και ρομοσοζουμάμπη. Είναι σαφής η υπεροχή της ρομοσοζουμάμπης έναντι της θεραπείας με τεριπατατίδη ιδιαίτερα στο ισχίο. (* $p < 0,05$ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, † $p < 0,05$ σε σύγκριση με την τεριπατατίδη) (τροποποιημένο από T. M. Keaveny και λοιποί (2017)(21)

Βρέθηκε ότι στον 12^ο μήνα η οσφυϊκή αντοχή βελτιώθηκε περισσότερο με τη ρομοσοζουμάμπη από ότι με την τεριπατατίδη (27.3% έναντι 18.5%, $p = 0.005$) και το εικονικό φάρμακο (27.3% έναντι -3.9%, $p < 0.0001$). Σε ότι αφορά την μηριαία αντοχή η θεραπεία με ρομοσοζουμάμπη έδειξε παρόμοιες αλλά μικρότερες μεταβολές στην οστική αντοχή η οποία αυξήθηκε περισσότερο με την ρομοσοζουμάμπη από ότι με την τεριπατατίδη (3.6% έναντι -0.7%, $p = 0.027$), και του εικονικού φαρμάκου (3.6% έναντι -0.1%, $p = 0.059$). Τα αποτελέσματα αυτά είναι ενθαρρυντικά για την αξία του ρομοσοζουμάμπης που είναι νεοεμφανιζόμενος παράγοντας για την θεραπεία της οστεοπόρωσης, τόσο στην σπονδυλική στήλη όσο και στο ισχίο (21).

5.1.15.Θεραπεία με ρομοσοζουμάμπη για έξι μήνες

Σε μίας φάσης 1b μελέτη, χορηγήθηκε ρομοσοζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο, σε 32 μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες και 16 άντρες για τρεις μήνες, ενώ ακολούθησε και επιπλέον ένα τρίμηνο διάστημα παρακολούθησης. Οι C. Graeff και λοιποί, (2015) διεξήγαγαν ποσοτική αξονική τομογραφία στον Ο1-Ο2 σπόνδυλο σε 24 από τις παραπάνω γυναίκες που έλαβαν ρομοσοζουμάμπη και σε 9 γυναίκες που έλαβαν την εικονική θεραπεία. Αξιολογήθηκαν επίσης με υψηλής ευκρίνειας ποσοτική

αξονική τομογραφία του 12^{ου} θωρακικού σπονδύλου, 11 γυναίκες που έλαβαν ρομοσοζουμάμπη καθώς και 3 γυναίκες που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Οι μετρήσεις της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας έγιναν στην έναρξη της θεραπείας, στον 3^ο μήνα και στον 6^ο μήνα της θεραπείας. Πρωτόκολλα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων εφαρμόστηκαν στα δεδομένα της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας.

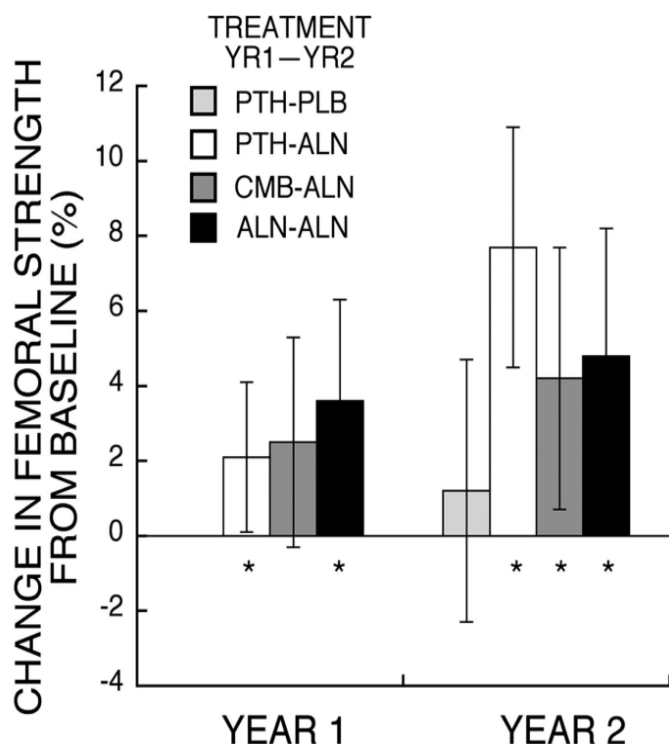
Σε σύγκριση με την εικονική θεραπεία, η ομάδα που έλαβε ρομοσοζουμάμπη, έδειξε βελτίωση ήδη από τον τρίτο μήνα στην νΒΜD του σπογγώδους οστού, όπως υπολογίστηκε από την ποσοτική αξονική τομογραφία. Επίσης αυξημένη ήταν και η μετρούμενος από την υψηλής ευκρίνειας ποσοτική αξονική τομογραφία BV/TV (bone volume /total volume), το σταθμισμένο ως προς την πυκνότητα πάχος φλοιού και η μετρούμενη από την FEA παραμόρφωση. Στον 6^ο μήνα παρατηρήθηκε βελτίωση από την έναρξη της θεραπείας στην νΒΜD και την παραμόρφωση. Ακόμα αυξημένη τον 6^ο μήνα θεραπείας φάνηκε και ο μετρούμενος από την υψηλής ευκρίνειας ποσοτική αξονική τομογραφία, BV/TV (bone volume /total volume), το σταθμισμένο ως προς την πυκνότητα πάχος φλοιού και η μετρούμενη από την FEA παραμόρφωση. στην ομάδα που έλαβε ρομοσοζουμάμπη.

Η μέση αύξηση στην υπολογιζόμενη από την FEA-HRCT παραμόρφωση στην ομάδα της ρομοσοζουμάμπης από την έναρξη της θεραπείας ήταν $26.9\% \pm 6.8\%$ και $35.0\% \pm 6.8\%$ στους 3 and 6 μήνες αντίστοιχα. Αντίθετα στους συμμετέχοντες που χορηγήθηκε εικονική θεραπεία υπήρξαν μεταβολές της παραμόρφωσης της τάξης των $-2.7\% \pm 13.4\%$ and $-6.4\% \pm 13.4\%$, αντίστοιχα (53).

5.1.16. Η μελέτη ‘Παραθορμόνης και Αλενδρονάτης’

Η μελέτη “PTH and ALN” ή “PaTH” μελέτη, ανέλυσε τα αποτελέσματα της θεραπείας με παραθορμόνη (PTH 1-84) ή και αλενδρονάτης σε 238 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Οι T. M. Keaveny και λοιποί (2008) διεξήγαγαν ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων βασιζόμενοι σε δεδομένα ποσοτικής αξονικής τομογραφίας από 162 συμμετέχοντες της παραπάνω μελέτης. Ο στόχος των μελετητών ήταν να κατανοήσουν τις αλλαγές στην σπονδυλική αντοχή που συσχετίζονται με την θεραπεία από τους παραπάνω παράγοντες. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, η μία ασθενών που έλαβαν παραθορμόνη η άλλη ασθενών που έλαβαν αλενδρονάτη και

η τρίτη ασθενών που έλαβαν συνδυαστική θεραπεία αλενδρονάτης και παραθορμόνης για ένα έτος. Στο τέλος του πρώτου έτους θεραπείας στις παραπάνω ομάδες ασθενών η θεραπεία διακόπηκε και έγινε μεταβολή της θεραπείας σε Αλενδρονάτη ή εικονική θεραπεία για ακόμα ένα χρόνο.



*Εικόνα 16: Μέσες ποσοστιαίες αλλαγές της υπολογιζόμενης από τη FEA αντοχής του ισχίου κατά την διάρκεια δύο ετών παρακολούθησης. PTH – PLB η ομάδα που έλαβε τον πρώτο χρόνο PTH 1-84 και τον δεύτερο εικονικό φάρμακο. PTH-ALN η ομάδα που έλαβε τον πρώτο χρόνο PTH 1-84 και κατόπιν αλενδρονάτη. CMP-ALN η ομάδα που έλαβε τον πρώτο χρόνο συνδυαστική θεραπεία με PTH 1-84 και αλενδρονάτη και το δεύτερο έτος αλενδρονάτη. ALN – ALN που έλαβε το πρώτο έτος αλενδρονάτη και το δεύτερο έτος συνέχισε επίσης με αλενδρονάτη. * $p < 0,05$. (Τροποποιημένο από T. M. Keaveny και λοιποί (2008) (54))*

Η οστική αντοχή του ισχίου, εξετάστηκε με προσομοίωση πλευρικής πτώσης μέσω της βασιζόμενης στην ποσοτική αξονική τομογραφία ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων. Στο τέλος του πρώτου έτους θεραπείας, η οστική αντοχή του μηριαίου οστού αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά από την έναρξη της θεραπείας για την ομάδα που έλαβε παραθορμόνη (κατά μέσο όρο 2.08%) και για την ομάδα που έλαβε αλενδρονάτη (3.60%).

Στο τέλος του δεύτερου έτους αυξήσεις στην οστική αντοχή παρατηρήθηκαν για την ομάδα που έλαβε αρχικά παραθορμόνη και το δεύτερο έτος αλενδρονάτη (7.74%), στην ομάδας που το πρώτο έτος έλαβε συνδυαστική θεραπεία και μετά αλενδρονάτη (4.18%), καθώς στην ομάδα που έλαβε αρχικά αλενδρονάτη μετέπειτα συνέχισε ξανά με αλενδρονάτη (4.83%). Αντίθετα δεν υπήρχαν σημαντικές μεταβολές για την θεραπευτική ομάδα που έλαβε το πρώτο έτος παραθορμόνη και το δεύτερο έτος το εικονικό φάρμακο (1.17%) (Εικόνα 16).

Η μεγάλη διαφορά στην μεταβολή της οστικής αντοχής που παρατηρήθηκε μεταξύ της ομάδας που έλαβε παραθορμόνη το πρώτο έτος της θεραπείας και μετέπειτα εικονικό φάρμακο και της ομάδας που έλαβε το πρώτο έτος παραθορμόνη και μετά αλενδρονάτη, αντανakλά την μεγάλη αξία της συνέχισης της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που είχαν παλαιότερα λάβει οστεοαναβολική αγωγή (54).

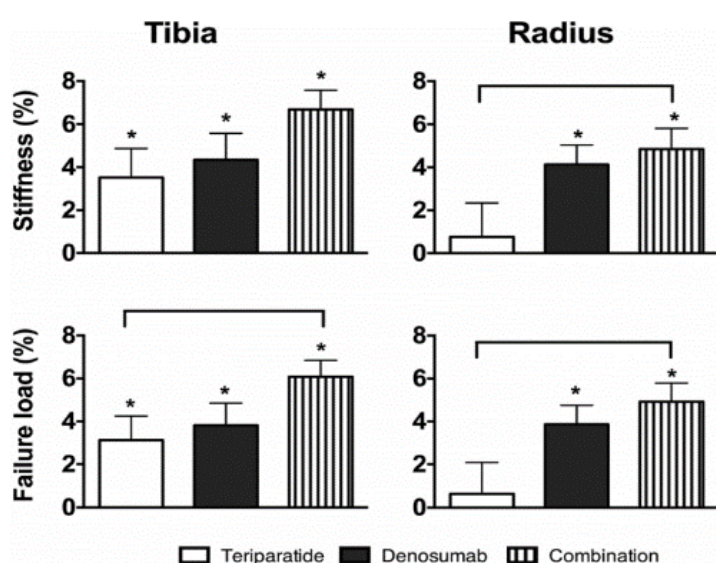
5.1.17. Η δράση της Τεριπαρατίδης, της Δενοσουμάμπης και του συνδυασμού τους στην οστική αντοχή και παραμόρφωση της κερκίδας και της κνήμης.

Οι Tsai JN και λοιποί. (2016) σε μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη, προσπάθησαν να αξιολογήσουν την δραστικότητα της συνδυαστικής θεραπείας με αντιοστεοπορωτικούς παράγοντες. Η αξιολόγηση της θεραπείας έγινε με την χρήση της ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων, βασιζόμενη σε δεδομένα περιφερικής αξονικής τομογραφίας στην κερκίδα και την κνήμη.

Στην μελέτη συμμετείχαν 94 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έλαβαν μετά από τυχαιοποίηση 20 mg την ημέρα τεριπαρατίδη υποδορίως, ή 60 mg δενοσουμάμπη υποδορίως κάθε 6 μήνες ή συνδυαστική θεραπεία και των δύο για διάστημα δύο ετών.

Έγινε ανάλυση με μοντέλα FEA για την εκτίμηση της οστικής αντοχής και της οστικής δυσκαμψίας στην έναρξη της θεραπείας καθώς και στους 12 και 24 μήνες.

Παρατηρήθηκε ότι η οστική αντοχή και η δυσκαμψία αυξήθηκαν σε όλες τις ομάδες που μελετήθηκαν.



*Εικόνα 17: Μέση ποσοστιαία μεταβολή της υπολογιζόμενης από τη FEA δυσκαμψίας (stiffness) και φορτίου θραύσης (fracture load) μετά από 24 μήνες θεραπείας, στο άπω τμήμα της κερκίδας και στην ωλένη. * p value < 0,05*

Σε ότι αφορά την οστική αντοχή της κνήμης, οι αυξήσεις ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα στην οποία δόθηκε συνδυαστική θεραπεία από ότι στην ομάδα που δόθηκε μόνο τεριπαρατίδη. ($P=.045$). Στην κερκίδα η οστική δυσκαμψία αυξήθηκε κατά $4.8 \pm 4.2\%$ στην ομάδα που δόθηκε συνδυαστική θεραπεία ($P < .001$) και κατά $4.0 \pm 4.7\%$ στην ομάδα που χορηγήθηκε η δενοσουμάμπη ($P < .001$) αλλά δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα της τεριπαρατίδης. Οι μεταβολές της οστικής δυσκαμψίας στην ομάδα που έλαβε την συνδυαστική θεραπεία ήταν μεγαλύτερες από αυτές στην ομάδα της τεριπαρατίδης ($P .050$ έναντι της τεριπαρατίδης).

Αντίστοιχα η οστική αντοχή της κερκίδας αυξήθηκε κατά $4.9 \pm 3.8\%$ στην ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας ($P < .001$), κατά $3.8 \pm 4.5\%$ στην ομάδα της δενοσουμάμπης ($P < .001$) ενώ δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα γυναικών που έλαβε τεριπαρατίδη. Οι ευεργετικές μεταβολές στην ομάδα που χορηγήθηκε η συνδυαστική θεραπεία ήταν μεγαλύτερες από ότι στην ομάδα της τεριπαρατίδης ($P =.026$ έναντι της τεριπαρατίδης).

Οι μελετητές συμπεραίνουν ότι η δίχρονη θεραπεία με συνδυασμό τεριπαρατίδης και δενοσουμάμπης βελτιώνει την οστική μικροαρχιτεκτονική και αντοχή περισσότερο από ότι οι ατομικές θεραπείες ιδίως στο φλοιώδες οστό (55) (56).

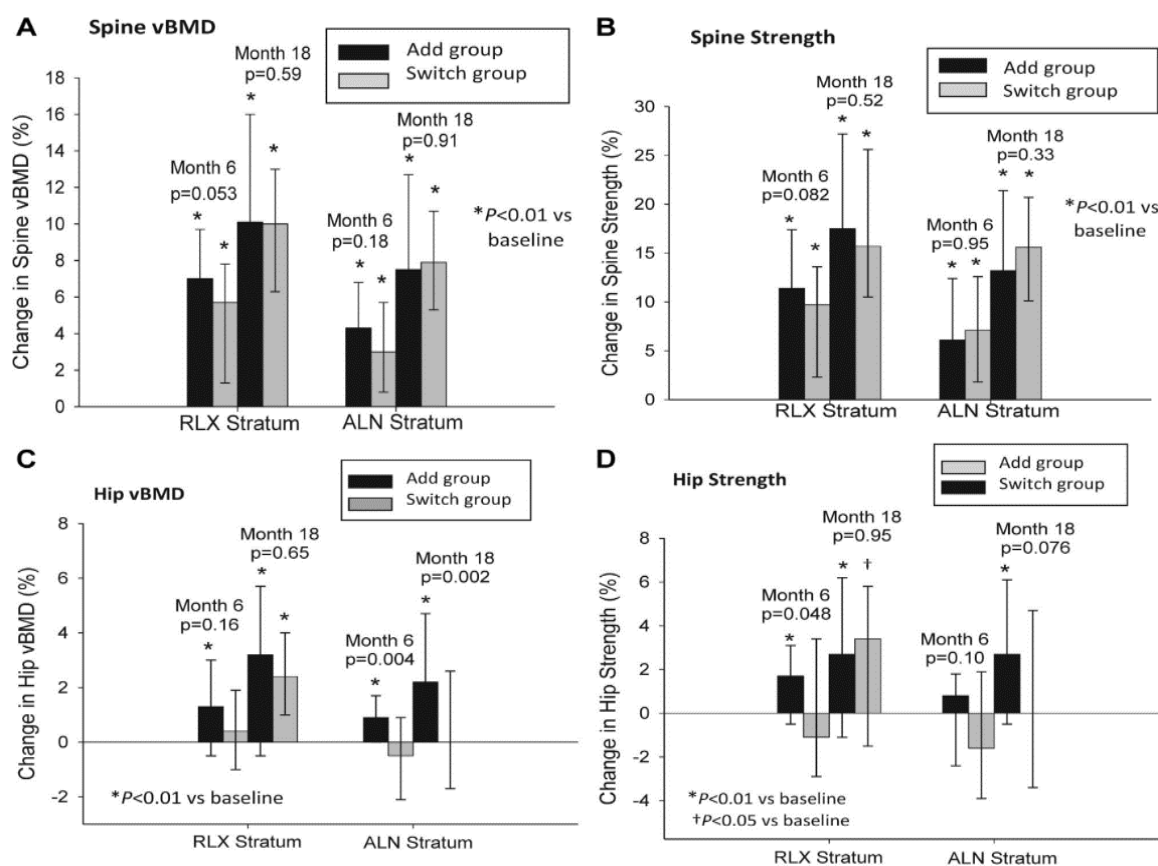
5.1.18.Η εκτίμηση της προσθήκης τεριπαρατίδης σε υφιστάμενη αγωγή, έναντι της αλλαγής της αγωγής σε τεριπαρατίδη

Οι F. Cosman και λοιποί (2012), με μία κλινική μελέτη που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, προσπάθησαν να εκτιμήσουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα σε γυναίκες που έλαβαν συμπληρωματικά με την αγωγή τους τεριπαρατίδη έναντι αυτών που άλλαξαν την αγωγή τους σε τεριπαρατίδη.

Αναλυτικά, σε 91 οστεοπορωτικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό αγωγή με αλενδρονάτη (70 mg την εβδομάδα) και 77 γυναίκες υπό θεραπεία με ραλοξιφαίνη (60mg την ημέρα), μετά από τυχαιοποίηση, συνχορηγήθηκε ή έγινε αλλαγή σε τεριπαρατίδη (20mg την ημέρα υποδορίως). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ποσοτική αξονική τομογραφία στην έναρξη της θεραπείας, τους 6 και τους 18 μήνες. Η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων που ακολούθησε βασιζόμενη στα δεδομένα της

ποσοτικής αξονικής τομογραφίας υπολόγισε την οστική αντοχή στην σπονδυλική στήλη και το ισχίο.

Στην σπονδυλική στήλη η ογκομετρική BMD που υπολογίστηκε από την QCT και η οστική αντοχή που υπολογίστηκε από την FEA και μετρήθηκαν στον Ο1 σπόνδυλο, βελτιώθηκαν από την έναρξη της θεραπείας σε όλες τις ομάδες ασθενών (13.2% έως 17.5%, $p < 0.01$). Δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας που προστέθηκε η τεριπαρατίδη, σε σχέση με την ομάδα που άλλαξε σε τεριπαρατίδη.



Εικόνα 18: Παρατηρούμενες μεταβολές της vBMD και της αντοχής, ανάμεσα στις ομάδες που προστέθηκε (Add) και τις ομάδες που η αγωγή άλλαξε (Switch) σε τεριπαρατίδη. RLX= Ραλοξιφαίνη, ALN= Αλενδρονάτη. Στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες για την σπονδυλική στήλη. Στο ισχίο, για τις ασθενείς υπό θεραπεία με αλενδρονάτη όμως δεν υπήρχε σαφές όφελος για την ομάδα που άλλαξε την αγωγή της σε τεριπαρατίδη. (F. Cosman και λοιποί (2012) (57)

Στο ισχίο, στις γυναίκες που έλαβαν ραλοξιφαίνη, η ογκομετρική BMD και η αντοχή, αυξήθηκαν στους 6 και 18 μήνες στην ομάδα που προστέθηκε τεριπαρατίδη, αλλά στην ομάδα που άλλαξε την θεραπεία σε τεριπαρατίδη μόνο στους 18 μήνες (Οστική αντοχή τον 18^ο μήνα : 2.7%, $p < 0.01$ στην ομάδα που προστέθηκε τεριπαρατίδη , και

3.4% στην ομάδα που άλλαξε την αγωγή της σε τεριπαρατίδη $p < 0.05$).

Στο ισχίο και στις γυναίκες υπό αγωγή με αλενδρονάτη η ογκομετρική BMD αυξήθηκε στην ομάδα που προστέθηκε τεριπαρατίδη αλλά όχι στην ομάδα που άλλαξε την αγωγή της σε τεριπαρατίδη. (0.9% έναντι -0.5% στους 6 μήνες και 2.2% έναντι 0.0% στους 18 μήνες, $p \leq 0.004$ διαφορά μεταξύ των ομάδων). Σε ότι αφορά την υπολογιζόμενη από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων οστική αντοχή υπήρξε αύξηση στην ομάδα που προστέθηκε η τεριπαρατίδη (2.7%, $p < 0.01$) αλλά όχι στην ομάδα που η θεραπεία τροποποιήθηκε αποκλειστικά σε τεριπαρατίδη (0%). Η διαφορά ανάμεσα στις υποομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.076$).

Σύμφωνα λοιπόν με τους ερευνητές η προσθήκη ή η εναλλαγή σε τεριπαρατίδη σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες που είχαν λάβει προηγούμενα αλενδρονάτη ή ραλοξιφαίνη παράγει παρεμφερή οφέλη για την σπονδυλική στήλη. Σε ότι αφορά το μηριαίο όμως φαίνεται να υπάρχουν αποκλίσεις στην αποτελεσματικότητα ανάμεσα στις ομάδες. Στις γυναίκες που είχε προηγηθεί θεραπεία με ραλοξιφαίνη η οστική αντοχή αυξήθηκε πιο γρήγορα στην ομάδα που προστέθηκε η τεριπαρατίδη. Στην ομάδα εκείνη των γυναικών που χορηγήθηκε αρχικά αλενδρονάτη, μια σημαντική αύξηση στην οστική αντοχή σε σύγκριση με την έναρξη της θεραπείας φάνηκε μόνο στην ομάδα που προστέθηκε η τεριπαρατίδη (57).

5.1.19.Μελέτη της συνδυαστικής θεραπείας με παραθορμόνη (PTH 1-84) και ιβανδρονάτη στην κερκίδα και την κνήμη

Οι A. L. Schafer και λοιποί (2013) προσέγγισαν την οστική μικροαρχιτεκτονική και γεωμετρία με την χρήση υψηλής ευκρίνειας περιφερικής αξονικής τομογραφίας στην κερκίδα, ένα μη φορτιζόμενο με το βάρος του σώματος οστό (a nonweight bearing site) και την κνήμη, ένα φορτιζόμενο με το βάρος του σώματος οστό (weight bearing) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, που έλαβαν ένα συνδυασμό παραθορμόνης και ιβανδρονάτης. 43 γυναίκες έλαβαν αγωγή με 100 mg παραθορμόνης την ημέρα για 6 μήνες μαζί με 150 mg ιβανδρονάτης τον μήνα για δύο έτη. Διεξήχθη περιφερική αξονική τομογραφία πριν και μετά το πέρας της θεραπείας.

Το πάχος φλοιού και η vBMD μειώθηκαν στην κερκίδα ($p < 0.01$). Αντίθετα αυτοί οι

παράγοντες δεν μεταβλήθηκαν στην κνήμη ($p \leq 0.02$ για την διαφορά μεταξύ κερκίδας και κνήμης). Επιπλέον η φλοιϊκή ποροτικότητα αυξήθηκε στην κνήμη ($p < 0.01$) αλλά όχι στην κερκίδα. Με την εφαρμογή πρωτοκόλλων ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων και τον υπολογισμό της οστικής αντοχής και δυσκαμψίας παρατηρήθηκε μείωση των παραπάνω παραμέτρων στην κερκίδα αλλά καμία μεταβολή τους στην κνήμη.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς αυτής της μελέτης οι μεταβολές στο σπογγώδες και φλοιώδες οστό μετά από συνδυαστική θεραπεία με παραθορμόνη και ιβανδρονάτη είναι διαφορετικές στο μη φορτιζόμενο με το βάρος του σώματος οστό της κερκίδας (nonweight-bearing radius) σε σχέση με το φορτιζόμενο με το βάρος του σώματος οστό της κνήμης (weight-bearing tibia), με πιο ευεργετικές μεταβολές για την κνήμη. Αυτά τα συμπεράσματα αυξάνουν την πιθανότητα ότι το η φόρτιση ενός οστού με το βάρος του σώματος μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα της θεραπείας (58).

5.2. Αξιολόγηση με την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων της θεραπευτικής αγωγής της οστεοπόρωσης σε πειραματόζωα

5.2.1. Μελέτη της μεταβολής της τάσης (stress), όπως αυτή μετράται από την βασιζόμενη στην microCT FEA, σε θεραπεία με αλενδρονάτη

Με την μέθοδο της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων μελετήθηκε η επίδραση 3 ετών θεραπείας με αλενδρονάτη, στην τάση και την παραμόρφωση του σπογγώδους οστού και τη σχέση της θεραπείας με την έναρξη μικροβλαβών στο οστό.

Οι J.O. Green και λοιποί (2011), μελέτησαν ηλικίας ενός έτους σκελετικά ώριμους σκύλους μπιγκλ, που τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες. Στην μία ομάδα χορηγήθηκε αλατούχο διάλυμα, ($n=4$), στην άλλη χορηγήθηκε αλενδρονάτη σε δόσεις θεραπείας της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης ($n=4$, $0,2\text{mg/kg/day}$) και στην τρίτη ομάδα αλενδρονάτη σε δόσεις θεραπείας της νόσου Paget ($n=4$, 1.0 mg/Kg/day) για τρία έτη.

Κατόπι έγινε βιοψία του άπω τμήματος του ΔΕ μηριαίου και συγκεκριμένα από την περιοχή της μετάφυσης. Οι πυρήνες της βιοψίας αφού πρώτα ελέγχθηκαν

μικροσκοπικά, απεικονίστηκαν με μικρο- αξονική τομογραφία (micro-CT) η οποία έδωσε πληροφορίες για τον δείκτη όγκου οστού (bone volume fraction), το πάχος του σπογγώδους ιστού καθώς και τον αριθμό, το πάχος, τα διαστήματα και τη συνδετικότητα των οστεοδοκίδων και τον βαθμό ανισοτροπίας. Η επιμετάλλωση υπολογίστηκε τα πυκνομετρικά δεδομένα της microCT. Κατόπιν οι εικόνες της αξονικής τομογραφίας, μετά από κατάλληλη επεξεργασία μέσω της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων έδωσαν δεδομένα για την τάση και την παραμόρφωση.

Στο πρώτο έτος της μελέτης υπήρχε μείωση της υπολογιζόμενης από τη FEA τάσης στις οστικές δοκίδες με σοβαρή βλάβη. Στο τρίτο έτος όμως της θεραπείας, στις ομάδα εκείνη που έλαβαν θεραπευτική δόση με αλενδρονάτη, αυξήθηκε η τάση στις οστικές δοκίδες με σοβαρή βλάβη, συγκριτικά την ομάδα που έλαβε δόσεις για θεραπεία της νόσου Paget ($p < 0,006$). Επίσης η επιμετάλλωση στις σοβαρά κατεστραμμένες δοκίδες είναι μεγαλύτερη στην ομάδα που δόθηκε η χαμηλή δόση, από τις αντίστοιχα κατεστραμμένες δοκίδες της ομάδας υψηλής δόσης και της ομάδας ελέγχου.

Συμπερασματικά, τα επίπεδα της τάσης που σχετίζονται με την αποκατάσταση των μικροβλαβών των οστικών δοκίδων φάνηκε να μειώνονται μετά από ένα έτος θεραπείας. Πάντως τα επίπεδα της τάσης, δεν συνεχίζουν να μειώνονται σε παρατεταμένη θεραπεία με αλενδρονάτη στο 3έτος, καθώς οι ιδιότητες του ιστού σταθεροποιούνται (59)(60).

5.2.2.Μελέτη της χορήγησης παραθορμόνης στην κνήμη με microCT

Οι Yongtao Lu και λοιποί.(2019), προσέγγισαν την θεραπευτική δράση της παραθορμόνη στην κνήμη ποντικών και την σύνδεση του με την συνολική μηχανική συμπεριφορά των οστών, χρησιμοποιώντας μια καινοτόμα χωρική και χρονική ανάλυση καθώς και την τεχνική της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων. 12 θηλυκά ποντίκια C57BL/6J χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία η ομάδα ελέγχου και η άλλη έλαβε παραθορμόνη. Σε παλαιότερες μελέτες ο υπολογισμός των παραμέτρων προϋπόθετε την ύπαρξη διαφορετικών ομάδων ποντικών, που θανατώνονταν σε διαφορετικά στάδια, με αποτέλεσμα τον επηρεασμό της μελέτης από ατομικούς για το κάθε πειραματόζωο παράγοντες.

Στην τρέχουσα μελέτη όμως η ΔΕ κνήμη των ποντικών σαρώθηκε, με in vivo μικρο-αξονική τομογραφία (micro-computed tomography-μCT)) για έξι διαδοχικές φορές. Κατόπιν με βάση τις in vivo επιμήκεις εικόνες χωρίστηκε ο κνημιαίος χώρος σε 10 διαμερίσματα. Σε κάθε διαμέρισμα υπολογίστηκαν ο όγκος οστού (bone volume-BV), η οστική μάζα (Bone Mineral Content -BMC), η οστική πυκνότητα του ιστού (bone tissue mineral density TMD), καθώς και οι κνημιαίες ενδοοστικές και περιοστικές περιοχές. (TEA, TPA). Συνάμα έγινε, βασιζόμενη στα στοιχεία της αξονικής τομογραφίας και ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων για τον υπολογισμό των φορτίων θραύσης της κνήμης, που είναι και το στοιχείο εκείνο με την μεγαλύτερη αξία για τους χειρουργούς και τους ασθενείς. Έγινε προσομοίωση με μονοαξονική συμπίεση στην κνήμη. Το φορτίο θραύσης υπολογίστηκε ως το φορτίο, που 5% του οστίτη ιστού, ξεπερνά τα ανώτερα προκαθορισμένα όρια καταπόνησης.

Βρέθηκε ότι και η BMC και ο BV αυξήθηκαν αρχικά στο εγγύς διαμέρισμα της κνήμης, και κατόπι στα υπόλοιπα διαμερίσματα της κνήμης στις 2 εβδομάδες της θεραπείας. ($p < 0,05\%$). Ακόμα μειώθηκε σημαντικά η TEA στα περισσότερα διαμερίσματα μετά από 2 εβδομάδες, ενώ η TPA αυξήθηκε στα περισσότερα διαμερίσματα της κνήμης μετά από 4 εβδομάδες. Το φορτίο θραύσης αυξήθηκε σημαντικά μετά από τρεις εβδομάδες θεραπείας. Συγκεκριμένα η αύξηση στην ομάδα του PTH ήταν $27,84\% \pm 4,39$ έναντι $18 \pm 4,18\%$, στην ομάδα ελέγχου με $p < 0.010$. Επίσης το φορτίο θραύσης φαίνεται να συσχετίζεται με το συνολικό BMC της κνήμης και για τις δύο ομάδες.

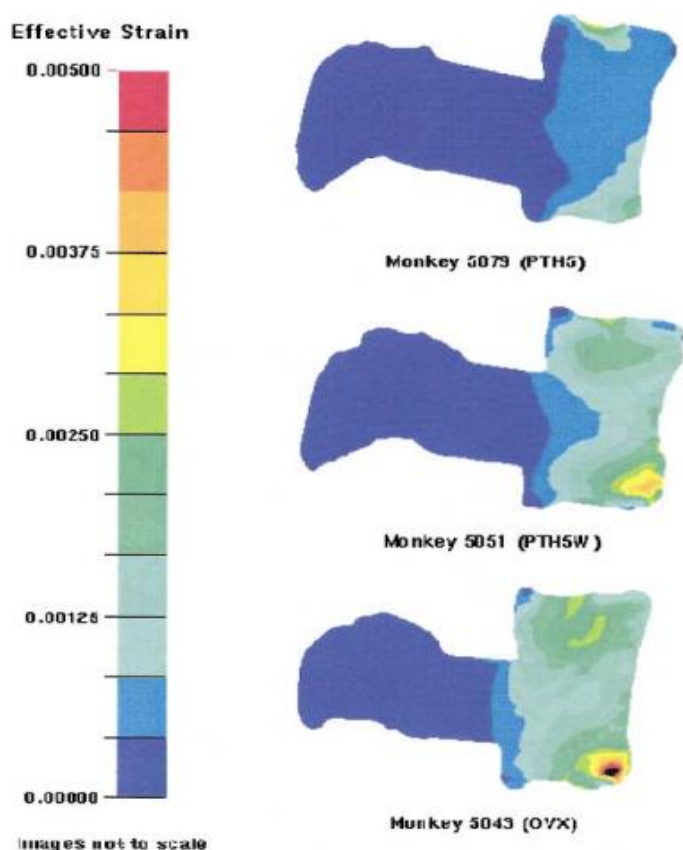
Σύμφωνα με τους ερευνητές οι παραπάνω πληροφορίες αποτελούν ένδειξη των εντοπισμένων επιδράσεων της παραθορμόνης στην πυκνότητα και αρχιτεκτονική του οστού (61).

5.2.3.Η επίδραση της θεραπείας με τεριπαρατίδη στην σπονδυλική στήλη

Οι M. Sato και λοιποί (2000), μελέτησαν την επίδραση της θεραπείας με τεριπαρατίδη στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης σε ωθηκεκτομημένους μακάκους, με τη χρήση ποσοτικής αξονικής τομογραφίας και ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων.

Ενήλικες cynomolgus macaques, τυχαιοποιήθηκαν και μετά από ωθηκεκτομή (εκτός από τους sham ovariectomy controls) χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Αμέσως μετά το χειρουργείο, στη μία ομάδα χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο και στην άλλη υποδόρια 5mg/kg την ημέρα, με τεριπαρατίδη για 18 μήνες. Στην τρίτη ομάδα χορηγήθηκε τεριπαρατίδη υποδόρια 5 mg/kg για 12 μήνες και μετά έγινε αλλαγή σε εικονικό φάρμακο για τους υπόλοιπους 6 μήνες. Οι οσφυϊκοί σπόνδυλοι εξήχθησαν χειρουργικά και ο Ο5 σπόνδυλος ελέγχθηκε με ποσοτική αξονική τομογραφία και εν συνεχεία με μηχανική συμπίεση.

Η τεριπαρατίδη φάνηκε να αυξάνει την ογκομετρική οστική πυκνότητα (BMD mg/cm²) και στις δύο ομάδες που έλαβαν τεριπαρατίδη συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο ή την Sham.



Εικόνα 19:Στεφανιαία τομή στην μεσότητα του σπόνδυλου ωθηκεκτομημένων πειραματόζωνων στα οποία χορηγήθηκε τεριπαρατίδη για 18 μήνες (PTH5) ή τεριπαρατίδη για 12 μήνες και μετά για 6 μήνες εικονικό φάρμακο (PTH5W) ή εικονικό φάρμακο εξ αρχής(OVX). Με την βοήθεια των πεπερασμένων στοιχείων, προσομοιάζονται εικονικά, συμπιεστικά φορτία 100N. Σημαντικά χαμηλότερη ελέγχεται η παραμόρφωση στις ομάδες που έλαβαν αγωγή με τεριπαρατίδη. (τροποποιημένο από M. Sato και λοιποί (2000), (62).

Στις εικόνες της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας δημιουργήθηκε ένα τριγωνικό πλέγμα για το κάθε οστό. Στη συνέχεια το πλέγμα χωρίστηκε σε τετραεδρικά στοιχεία, για την τρισδιάστατη ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων. Για το κάθε τετραεδρικό

στοιχείο υπολογίστηκε το ισοτροπικό μέτρο ελαστικότητας του Young (Young's modulus). Γραμμική ανάλυση της τάσης διεξήχθη με την προσαρμογή εικονικού φορτίου 100 newton (N) στην κορυφαία επιφάνεια του σπονδύλου. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην σπονδυλική παραμόρφωση και στις δύο ομάδες που έλαβαν τεριπαρατίδη συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο.

Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης συμπεραίνουν ότι η τεριπαρατίδη βελτιώνει την οστική αρχιτεκτονική και ποιότητα καθώς και την πιθανότητα κατάγματος και ότι η βραχεία θεραπεία έχει καλύτερα αποτελέσματα από ότι η μη λήψη θεραπείας (62).

5.3. Η χρήση μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων οστών στην μελέτη της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης

Η ιδιοπαθής οστεοπόρωση ορίζεται ως η οστεοπόρωση που επηρεάζει νέους και κατά τα άλλα υγιή άτομα, με ακέραιη την λειτουργία των γονάδων και χωρίς δευτερογενείς παράγοντες οστικής απώλειας ή ευθραυστότητας(63). Βιοψίες του λαγόνιου οστού αναδεικνύουν ότι σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση έχουν λεπτότερο φλοιό μαζί με λεπτότερες, λιγότερες και αραιότερες οστικές δοκίδες, που έχουν σαν αποτέλεσμα την μειωμένη οστική δυσκαμψία(stiffness)(64). Επιπλέον η υψηλής ευκρίνειας περιφερική ποσοτική τομογραφία δείχνει ότι οι γυναίκες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση έχουν ανώμαλη οστική μικροαρχιτεκτονική στο άπω τμήμα της κερκίδας και της ωλένης με υποβάθμιση του σπογγώδους και φλοιώδους οστού (65) .

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναδειχθεί η σημασία της FEA στην μελέτη της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης με την παράθεση δύο σημαντικών μελετών η μία σε γυναίκες υπό αγωγή με τεριπαρατίδη και η άλλη σε άνδρες υπό αγωγή με ιβανδρονάτη.

5.3.1.Χορήγηση τεριπαρατίδης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση

Οι Kyle και λοιποί (2014), προσπάθησαν να προσεγγίσουν την επίδραση της θεραπείας με τεριπαρατίδης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιδιοπαθή

οστεοπόρωση. Η επίδραση της τεριπαρατίδης στα οστά μπορεί να διαφέρει ανάμεσα στον φλοιό ή το σπογγώδες οστό, όπως και ανάμεσα στον κεντρικό και περιφερικό σκελετό. 20 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση (κάταγμα χαμηλής βίας ή Z-score ≤ -2.0), ηλικίας 41 ± 5 έτη, ελέγχθηκαν με τη χρήση υψηλής ευκρίνειας περιφερική ποσοτικής αξονικής τομογραφίας, στην κερκίδα και την κνήμη, στην έναρξη και στο τέλος της 18μηνιαίας χορήγησης 20mg τεριπαρατίδης καθημερινά.

Υπολογίστηκε η ογκομετρική BMD και μικροαρχιτεκτονική του φλοιού και του σπογγώδους οστού. Επίσης η οστική αντοχή και δυσκαμψία υπολογίστηκε με πρωτόκολλο ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων με προσομοίωση μονοαξονικής συμπίεσης στην κερκίδα και την κνήμη.

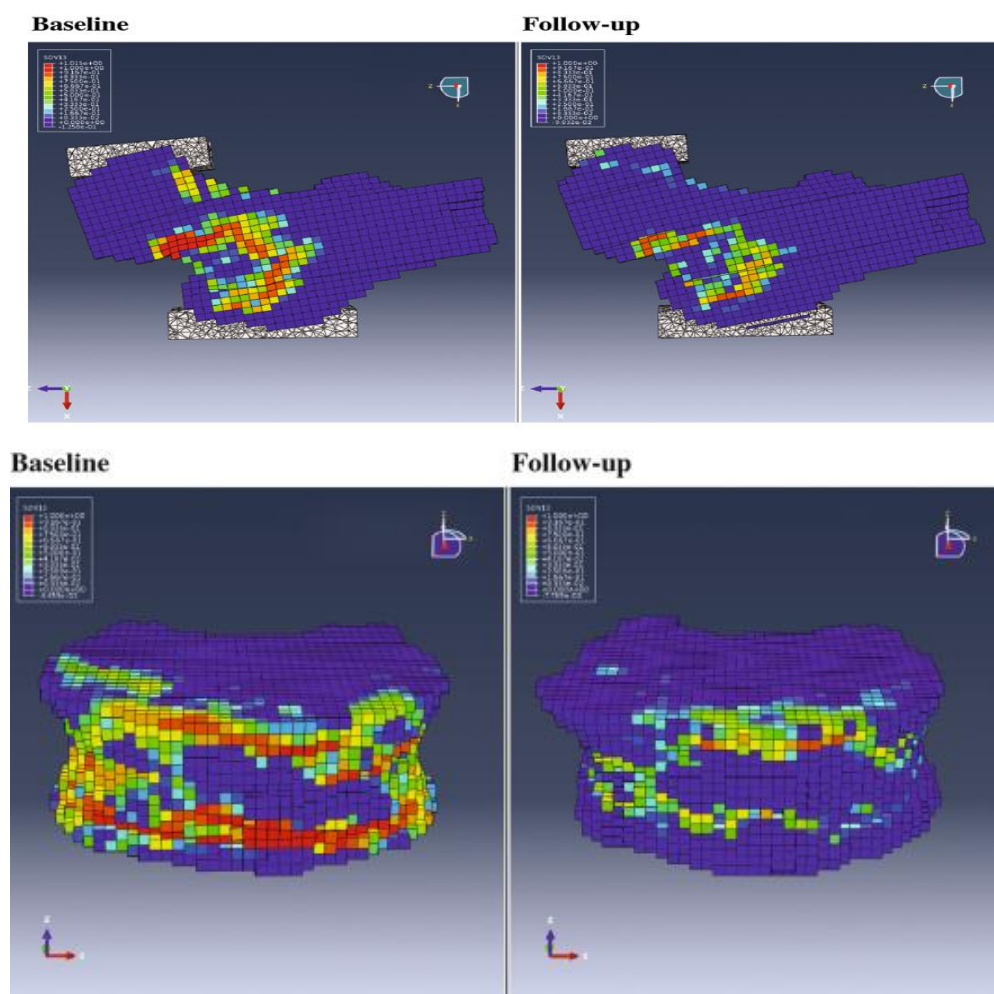
Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν σημαντική αύξηση, της ογκομετρικής BMD του σπογγώδους οστού στην κερκίδα (2.6%) και την κνήμη (2.5%). Αν και το πάχος του φλοιού, δεν άλλαξε, η ποροτικότητα του φλοιού αυξήθηκε στην κερκίδα αλλά όχι στην κνήμη. Παρόλες όμως αυτές τις αλλαγές η συνολική οστική δυσκαμψία και το φορτίο θραύσης που υπολογίστηκαν από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων αυξήθηκαν και στην κερκίδα και στην κνήμη. Συγκεκριμένα στην κερκίδα υπήρχαν αυξήσεις στην δυσκαμψία ($p=.060$) αλλά όχι αλλαγές στο υπολογιζόμενο φορτίο θραύσης. Στην κνήμη υπήρχαν αυξήσεις στην δυσκαμψία (3,6%, $p<.002$) και στο φορτίο θραύσης (3,3%, $p<.001$) (66).

5.3.2.Χορήγηση ιβανδρονάτης σε άνδρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση

Οι Christian Muschitz και λοιποί (2015), σε μία προοπτική, μονοκεντρική, ανοικτή μελέτη προσπάθησαν να εκτιμήσουν την επίδραση της ιβανδρονάτης σε άνδρες ασθενείς με ιδιοπαθή οστεοπόρωση.

Συμμετείχαν 25 άντρες ασθενείς με ιδιοπαθή οστεοπόρωση που έλαβαν ενδοφλέβια 3mg/3ml ιβανδρονάτης, κάθε τρεις μήνες, δια συνολικό διάστημα 24 μηνών. Πριν από τη λήψη ιβανδρονάτης οι ασθενείς είχαν λάβει χοληκαλσιφερόλη, 16,000 IU/week και ανθρακικό ασβέστιο 500mg/d για 8 εβδομάδες, αγωγή που συνεχίστηκε και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιβανδρονάτη. Έγινε ποσοτική αξονική τομογραφία στην έναρξη της αγωγής και στην ολοκλήρωση αυτής. Τα δεδομένα της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας, στον Ο2 σπόνδυλο στην σπονδυλική

στήλη και στο αριστερό ισχίο, αναλύθηκαν με την χρήση πρωτοκόλλων ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων.



Εικόνα 20: Τα κόκκινα τετραγωνίδια στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη, ενός από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αντιπροσωπεύουν ευάλωτες για κάταγμα περιοχές. Στην δεύτερη εικόνα, μετά από θεραπεία με ιβανδρονάτη παρατηρείται μείωση των κόκκινων τετραγωνιδίων και κατ' επέκταση του κινδύνου κατάγματος (τροποποιημένο από Christian Muschitz και λοιποί (2015) (67).

Αναλυτικά, έγινε προσομοίωση πτώσεων στον μείζονα τροχαντήρα και μονοαξονικές (uniaxial) δυνάμεις συμπίεσης στους σπονδύλους. Ακόμα έγινε μέτρηση παραμέτρων όπως η α DXA, το TBS(Trabecular bone score) καθώς και οστικοί δείκτες όπως η σκληροσίνη (Scl), Dickkopf -1 (DKK-1), CTX και PINP.

Η ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων ανέδειξε αύξηση της οστικής αντοχής στο ισχίο(17%) και τη σπονδυλική στήλη (13%) ($p<0.0001$), σε ανατομικές περιοχές που θα μπορούσαν να εκδηλωθούν κατάγματα ευθραυστότητας. Στην έναρξη της θεραπείας, η προσομοίωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων ευθραυστότητας, σε

εικόνες αξιολόγησης της παθογένειας των οστών (bone damage images), ανέδειξε παθολογικές περιοχές (κόκκινα τετραγωνίδια) στην κεφαλή του μηριαίου και του μείζονα τροχαντήρα. Σε προσομοίωση πλάγιας πτώσης στο ισχίο, αυτές είναι οι περιοχές με κίνδυνο κατάγματος. Παρόμοια χαρακτηριστικά παρατηρήθηκαν και στις προσομοιώσεις συμπίεσης στο σπονδυλικό σώμα.

Μετά όμως από 24 μήνες σε αυτές τις περιοχές αυξήθηκε η οστική αντοχή (αυξήσεις στα μπλε τετραγωνίδια και μειώσεις στα κόκκινα τετραγωνίδια) σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας.

Ταυτόχρονα με την θετική επίδραση της ιβανδρονάτης στις παραμέτρους της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων, η ογκομετρική BMD του ισχίου αυξήθηκε κατά 12% και 18% αντίστοιχα ($p < 0.001$ και για τις δύο θέσεις). Επίσης αυξήθηκαν η aBMD συνολικά στο ισχίο (total hip) και τη σπονδυλική στήλη, το TBS (Trabecular bone score), ενώ η σκληροστίνη (Scl) αυξήθηκε ήδη από τον 1^ο μήνα και η Dickkopf - 1 (DKK-1) μειώθηκε (67).

5.4. Η χρήση μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων οστών στην μελέτη των οστικών μεταβολών σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού

5.4.1. Μελέτη της θεραπείας με Τεριπαρατίδη σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού

Οι επιπτώσεις της κάκωσης του νωτιαίου μυελού στην σκελετική υγεία έχουν καλά τεκμηριωθεί με κύριο χαρακτηριστικό, μία αρχική περίοδο ταχείας οστικής απώλειας κάτω από το επίπεδο της βλάβης(68). Τους πρώτους μήνες μετά την βλάβη παρατηρούνται σκελετικές αλλαγές λόγω της αύξησης της οστικής απορρόφησης μαζί με έλλειψη αναβολικής δραστηριότητας.(69) Αυτή η επικράτηση της καταβολικής δραστηριότητας αποδίδεται στην απώλεια των φυσιολογικών φορτίσεων από το σωματικό βάρος αλλά και σε μερικούς όχι ακόμα καλά καθορισμένους νευρολογικούς και ορμονολογικούς παράγοντες που μπορεί να διαρκέσουν αρκετά χρόνια(70). Σε

κάποια χρονική στιγμή μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού, μια νέα ισορροπία μεταξύ οστικού σχηματισμού και απορρόφησης δημιουργείται.(71) Σε αυτό το σημείο όμως έχει ήδη μειωθεί η συνολική οστική πυκνότητα κατά 40%-50%, ενώ μεγαλύτερη μείωση φαίνεται να υπάρχει στα οστά περιφερικότερα της βλάβης(72). Σαν αποτέλεσμα εμφανίζεται αυξημένος κίνδυνος κατάγματος, ιδιαίτερα σε περιοχές με την μεγαλύτερη οστική απώλεια όπως το κατώτερο μηριαίο και η κνήμη. Αυτά τα κατάγματα συμβαίνουν με ήπιους τραυματισμούς και σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα και μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών(73).

Οι W Brent Edwards και λοιποί (2018), σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, προσπάθησαν να αξιολογήσουν τα αποτελέσματα της χορήγησης τεριπαρατίδης και της χρήσης δονήσεων στην οστική αντοχή.

Συμμετείχαν 61 ασθενείς με χρόνια κάκωση του Νωτιαίου μυελού και χαμηλή οστική μάζα. Χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η μία με 20 συμμετέχοντες 1, έλαβε 20 mg τεριπαρατίδης και εικονικές δονήσεις 10 λεπτά την ημέρα, η δεύτερη με 20 άτομα εικονικό φάρμακο και δονήσεις 10 λεπτά την ημέρα ενώ η τρίτη με 21 ασθενείς, 20mg τεριπαρατίδης και δονήσεις για επίσης 10 λεπτά την ημέρα. Έγινε παρακολούθηση για 12 μήνες ενώ προαιρετικά 25 άτομα συνέχισαν για ακόμα ένα χρόνο την τεριπαρατίδη και κατ' επιλογή δονήσεις.

Στο τέλος των 12 μηνών οι ομάδες εκείνες που θεραπεύτηκαν με τεριπαρατίδη εμφάνισαν αύξηση στην μετρούμενη από της DXA aBMD της σπονδυλικής στήλης αλλά όχι στο ισχίο. Διεξήχθη ακόμα αξονική τομογραφία στο μη επικρατές γόνατο και από τις εικόνες αυτής έγινε ανάλυση με πεπερασμένα στοιχεία. Μετρήθηκαν η δυσκαμψία και η οστική αντοχή.

Τους πρώτους 12 μήνες δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στις παραμέτρους της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων ενώ τα μετρούμενα μεγέθη της αξονικής τομογραφίας εμφάνισαν μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική μεταβολή. Σε αυτούς όμως που ακολούθησαν την 12 μήνη παράταση της αγωγής, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές χρονοεξαρτώμενες μεταβολές στην οστική δυσκαμψία (5% στους 24 μήνες) και στην οστική αντοχή (7,4% στους 24 μήνες) στην εγγύς κνήμη. Αντίστοιχα στατιστικά σημαντικά αυξημένες ήταν και οι μετρήσεις στις παραμέτρους της αξονικής τομογραφίας. Επίσης και στο ισχίο η μετρούμενη από την DXA aBMD αυξήθηκε. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η θεραπεία με τεριπαρατίδη, με ή χωρίς

δονήσεις μπορεί να έχει κάποια αναβολική δράση στο φλοιώδες οστό του γονάτου. Πάντως υπάρχουν περιορισμοί λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων αυτής της μελέτης, που δημιουργούν αμφιβολίες για το κλινικό όφελος της αγωγής(74).

5.5. Η χρήση μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων στην μελέτη της επαγόμενης από τα γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωσης

Τα γλυκοκορτικοειδή είναι από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα, με ευεργετικές και ταυτόχρονα αρνητικές επιπτώσεις(75). Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή έχει ευρεία εφαρμογή σε αρκετές αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις καταστάσεις αλλά και αρκετές παρενέργειες που περιορίζουν την κλινική χρησιμότητα τους (76). Μία από τις παρενέργειες τους είναι η οστεοπόρωση επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή (77).

Η συνηθισμένη διαγνωστική προσέγγιση για την οστεοπόρωση είναι με την μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) μέσω της απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, DXA (78). Η DXA όμως δεν μπορεί να προσεγγίσει ικανοποιητικά τους ασθενείς που πάσχουν από επαγόμενη από τα γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση, με αποτέλεσμα πολλά από τα κατάγματα να συμβαίνουν σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές οστικής πυκνότητας (79). Γι' αυτό χρειάζονται νεότερες διαγνωστικές προσεγγίσεις για την αξιολόγηση αυτών των ασθενών.

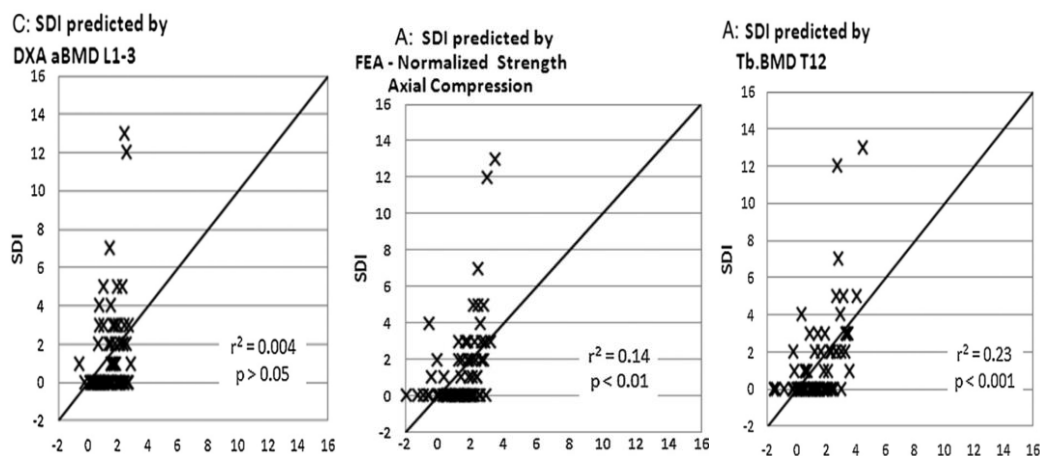
Η οστική ποιότητα, επιπρόσθετα από την οστική πυκνότητα είναι καθοριστικός παράγοντας για την οστική αντοχή (80). Η οστική ποιότητα σχετίζεται με χαρακτηριστικά των οστών όπως η κρυσταλλοποίηση του υδροξυαπατίτη, οι ιδιότητες του κολλαγόνου και οι συνδέσεις του καθώς και η αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού. Αυτοί οι παράγοντες, δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν μη επεμβατικά μέχρι πρόσφατα.

Οι Ito και λοιποί(2005), απέδειξαν ότι η πολυτομική αξονική τομογραφία (MDCT), μπορεί να προσεγγίσει τρισδιάστατα την μικροαρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού και να εκτιμήσει τον κίνδυνο του κατάγματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (81). Παραμένει όμως αβέβαιο αν πολυτομική αξονική τομογραφία είναι εξίσου χρήσιμη στην

προσέγγιση της επαγόμενης από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση (82). Απάντηση σε αυτό το ερώτημα δίνει η μελέτες του Cristian Graeff και λοιπών(2013), καθώς και του Kazunori Inoue και λοιπών(2013) που παρατίθενται παρακάτω.

5.5.1.Υπεροχή της FEA και της QCT έναντι της DXA στην εκτίμηση αντρών με επαγομένη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση

Η υψηλής ευκρίνεια ποσοτική αξονική τομογραφία(HR-QCT) στον Θ12, χρησιμοποιήθηκε από τους Cristian Graeff και λοιπούς (2013), για την ανάλυση της οστικής πυκνότητας και μικροαρχιτεκτονικής σε 76 άντρες με επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση. Ταυτόχρονα έγινε ανάλυση των δεδομένων με την χρήση πεπερασμένων στοιχείων, ενώ ταυτόχρονα ποσοτική αξονική τομογραφία έγινε και στον Ο1-Ο3. Μετρήσεις με DXA του Ο1-Ο3, στο ισχίο επίσης διεξήχθησαν. Με τη χρήση απλών ακτινογραφιών έγινε ημιποσοτική ταξινόμηση των καταγμάτων(φυσιολογικό= 0 έως σοβαρό =3 κάταγμα). 31 από τους συμμετέχοντες είχαν εμφανές σπονδυλικό κάταγμα.



Εικόνα 21: Συσχέτιση μεταξύ του δείκτη σπονδυλικής παραμόρφωσης(spinal deformity index,SDI) και της aBMD όπως μετράται από την DXA, της οστικής αντοχής σε συνθήκες αξονικής συμπίεσης όπως μετράται από την FEA και της Tb BMD του Θ12 όπως μετράται από την QCT. Η QCT και η FEA φαίνεται να πλεονεκτούν έναντι της DXA.

Η δυσκαμψία και η οστική αντοχή υπολογίστηκαν από την βασιζόμενη στην υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία μη γραμμική ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων, σε εικονικές συνθήκες φόρτισης με αξονική συμπίεση, πρόσθια κάμψη, και αξονική συστολή.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η Tb BMD, όπως υπολογίζεται από την QCT στον Θ12 και στους Ο1-Ο3 σπονδύλους, σχετίζεται περισσότερο με τα σπονδυλικά κατάγματα. (standardized odds ratio (sOR): Tb BMD T12: 4.05[95% CI: 1.8-9.0], Tb.BMD Ο1-Ο3: 3.95[1.8-8.0]. Η οστική αντοχή στην αξονική συμπίεση έδειξε την πιο μεγάλη σχέση με τα σπονδυλικά κατάγματα από όλες τις μετρούμενες παραμέτρους από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων, 2.56 [1.29-5.07]. Οι μετρήσεις της DXA δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική σχέση με την ύπαρξη καταγμάτων και τη σοβαρότητα αυτών (Εικόνα 21).

Συμπερασματικά οι υπολογιζόμενες μεταβλητές από FEA και QCT υπερέχουν έναντι της DXA στην εκτίμηση αντρών με επαγομένη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση και συνύπαρξη ή όχι καταγμάτων (83).

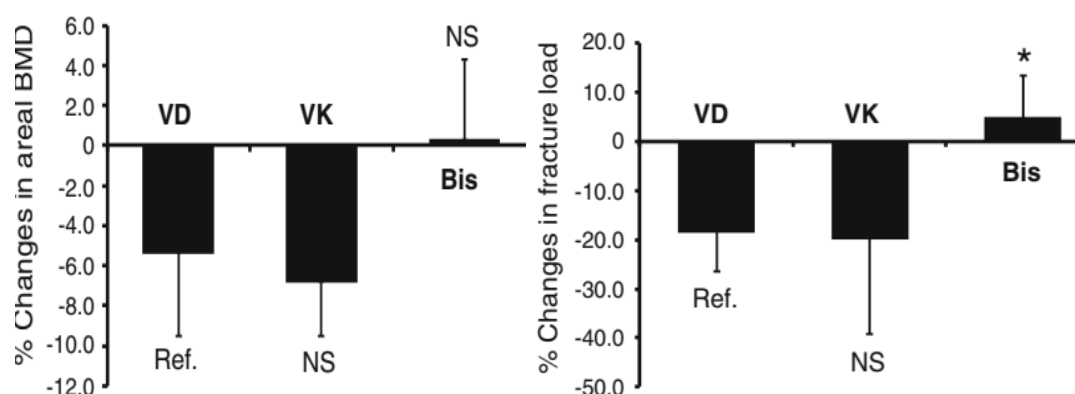
5.5.2.Χορήγηση ριζενδρονάτης σε ασθενείς με επαγόμενη από τα γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση

Σε προοπτική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη οι Kazunori Inoue και λοιποί (2013) προσπάθησαν να εκτιμήσουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα των διφωσφονικών στην επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση με τη χρήση πολυτομικής αξονικής τομογραφίας. Στην Ιαπωνία, η θεραπεία για την επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση τα διφωσφονικά είναι η πρώτη γραμμής θεραπεία ενώ η βιταμίνη D και η βιταμίνη K ως δεύτερης γραμμής θεραπεία.

15 γιαπωνέζοι ασθενείς με IgA νεφροπάθεια και φυσιολογική νεφρική λειτουργία συμμετείχαν. Οι ασθενείς μετά από τυχαιοποίηση χωρίστηκαν τρεις ομάδες. Την ομάδα που έλαβε καλσιτριόλη (VD), την ομάδα που έλαβε βιταμίνη K (VK) και την ομάδα που έλαβε διφωσφονικά (Bis), συγκεκριμένα ριζενδρονάτη, 2,5mg την ημέρα. Οι οστικοί παράμετροι αναλύθηκαν με τη χρήση DXA, πολυτομικής αξονικής τομογραφίας στον 3^ο οσφυϊκό σπόνδυλο και επακόλουθα την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων για τον υπολογισμό του φορτίου θραύσης (fracture load), καθώς και με την μέτρηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού στην έναρξη της θεραπείας και 6 μήνες αργότερα.

Στην ανάλυση του φορτίου θραύσης το von Mises stress >4.2MPa, ορίστηκε ως το φορτίο εκείνο που θα οδηγήσει σε κάταγμα του σπογγώδους οστού. Το φορτίο

θραύσης ορίστηκε σε εκείνο το σημείο που προκαλεί κάταγμα στο 1% του σπογγώδους οστού.



Εικόνα 22: Ποσοστιαία μεταβολή της οστικής πυκνότητας όπως υπολογίζεται από την DXA και του φορτίου θραύσης όπως υπολογίζεται από την FEA, μετά από 6 μήνες θεραπείας με βιταμίνη D (VD), βιταμίνη K (VK) και ριζενδρονάτη (Bis) σε ασθενείς με επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση. Η DXA δεν κατορθώνει να αποτυπώσει τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με ριζενδρονάτη σε αντίθεση με την FEA.* $p=0,034$ (τροποποιημένο από Kazunori Inoue και λοιποί (2013) (84).

6 μήνες μετά δεν υπήρχε σημαντική μεταβολή, στους μετρούμενους οστικούς δείκτες και την οστική πυκνομετρία με τη χρήση DXA ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες.

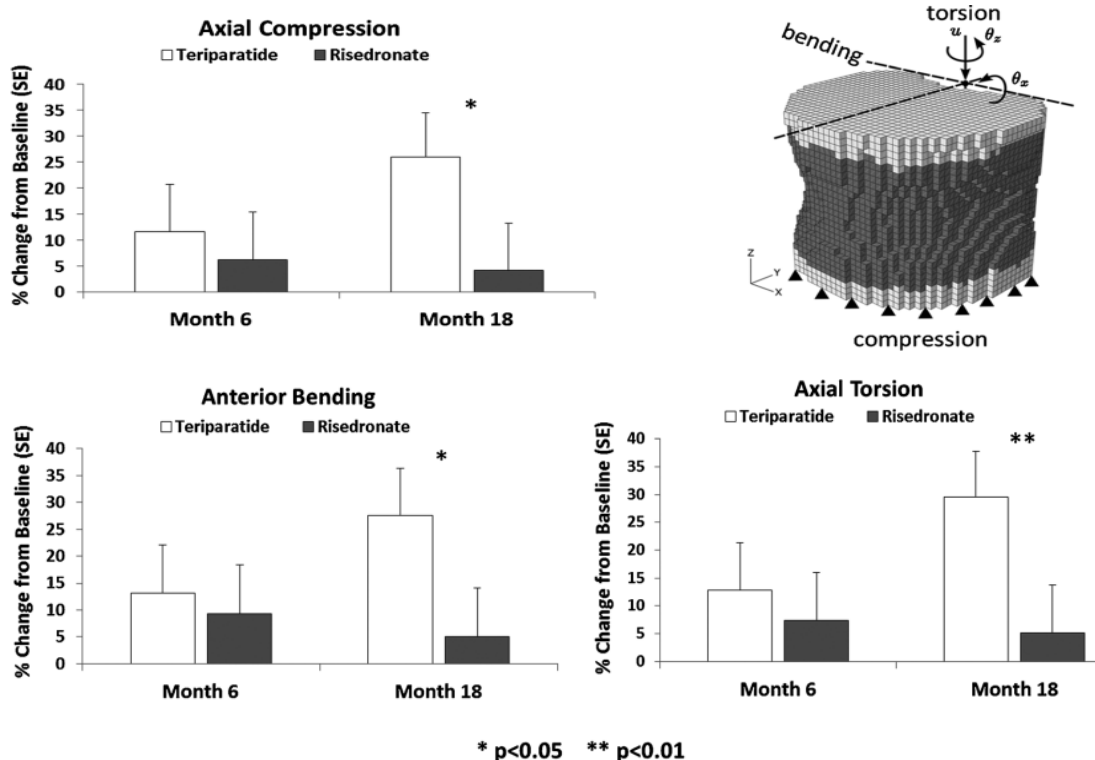
Με τη χρήση όμως της πολυτομικής αξονικής τομογραφίας ήταν δυνατή η ανίχνευση της ευεργετικής επίδρασης των διφωσφονικών στην επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση. Συγκεκριμένα στην ομάδα των διφωσφονικών υπήρχε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε δομικούς δείκτες όπως το κλάσμα οστικού όγκου (bone volume fraction), ο διαχωρισμός του σπογγώδους οστού (trabecular separation) αλλά όχι στην ομάδα που έλαβε βιταμίνη D και βιταμίνη K. Αντίστοιχα ήταν τα ευρήματα από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων όπου φάνηκε ότι στις δοκιμές με προσομοίωση πτώσης το φορτίο θραύσης, ήταν σημαντικά βελτιωμένο.

Οι παραπάνω διαπιστώσεις υποδεικνύουν ότι η βασιζόμενη στην πολυτομική αξονική τομογραφία και την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων προσέγγιση των ασθενών υπερτερεί έναντι οστικών δεικτών ή και της DXA (84).

5.5.3.Χορήγηση τεριπαρατίδης ή ριζενδρονάτης σε άντρες με επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση

Οι Claus-C Gluer και λοιποί (2012) διεξήγαγαν μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή κλινική μελέτη, σε άνδρες με οστεοπόρωση επαγόμενη από τη χρήση κορτικοστεροειδών. Υπεβλήθησαν σε θεραπεία με 20mg την ημέρα τεριπαρατίδης(n=45) ή 35mg ριζενδρονάτης την εβδομάδα(n=47).

Διεξήχθη ποσοτική αξονική τομογραφία του 12^{ου} θωρακικού σπονδύλου, στην έναρξη της θεραπείας καθώς και στους 6 και 18 μήνες. Ακολούθησε ψηφιακή, μη γραμμική ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων, με εφαρμογή εικονικών μοντέλων φόρτισης σε πρόσθια κάμψη (anterior bending), αξονικής συμπίεσης και συστροφή (axial compression και torsion) και μελετήθηκαν η οστική δυσκαμψία και αντοχή.



Εικόνα 23:Ποσοστιαίες μεταβολές της μετρούμενης από την FEA σπονδυλικής αντοχής, από την έναρξη της θεραπείας με τεριπαρατίδη ή ριζενδρονάτη, σε τρεις καταστάσεις φόρτισης: αξονική συμπίεση(axial compression), πρόσθια κάμψη (anterior bending) και αξονική συστροφή(axial torsion). Σαφής είναι η υπεροχή της τεριπαρατίδης έναντι της ριζενδρονάτης.(τροποποιημένο από Claus-C Gluer και λοιποί (2012)(85).

Η οστική αντοχή αυξήθηκε στους 18 μήνες και για τις δύο ομάδες (τεριπαρατίδης: από 26% έως 34%, και ριζενδρονάτης: από 4,2 % έως 6,7%) με μεγαλύτερη αύξηση στην ομάδα της τεριπαρατίδης για όλες τις συνθήκες φόρτισης ($0,005 < p < 0,015$). Τα δεδομένα για την οστική δυσκαμψία ήταν ανάλογα. Πάντως στους 6 μήνες, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική μεταβολή (85).

Σε μία πτυχή της παραπάνω μελέτης οι P. Farahmand και λοιποί (2012) διερεύνησαν και τις μεταβολές των παραγόντων PINP και CTx. Οι παράμετροι PINP και CTx αυξήθηκαν στην ομάδα της τεριπαρατίδης αλλά όχι στην ομάδα της ριζενδρονάτης. Μάλιστα, υπάρχει συσχέτιση του PINP και της οστικής αντοχής στην θεραπεία με τεριπαρατίδη αλλά όχι στην θεραπεία με ριζενδρονάτη.

Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης φτάνουν στο συμπέρασμα ότι θετική συσχέτιση του PINP με την οστική αντοχή, καθιστούν τον δείκτη κατάλληλο για την αξιολόγηση της αγωγής με τεριπαρατίδη σε άνδρες με οστεοπόρωση επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή (86).

5.6. Η χρήση της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την εκτίμηση της αντοχής του οστού σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

5.6.1. Μελέτη της επίδρασης της δеноσουμάμπης στην οστική αντοχή με την μέθοδο των πεπερασμένων στοιχείων, σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

Οι επίδραση της δеноσουμάμπης στον περιφερικό σκελετό μελετήθηκαν από τους Bonani και λοιπούς (2016) σε μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Παράγοντες όπως τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, η αυξημένη PTH, ο FGF-23 και τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D, αυξάνουν τον κίνδυνο μείωσης της οστικής πυκνότητας στους παραπάνω ασθενείς. Ο κίνδυνος κατάγματος σε αυτούς τους ασθενείς είναι σημαντικά αυξημένος, συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό, γεγονός που με τη σειρά του οδηγεί, μαζί με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες, σε μειωμένη θνησιμότητα. Η δеноσουμάμπη έχει φανεί από παλαιότερες

μελέτες ότι αυξάνει την aBMD όταν δίνεται μέσα στο πρώτο έτος της μεταμόσχευσης. Σε αυτή την μελέτη η επίδραση της δενοσουμάμπης στην οστική μικροαρχιτεκτονική και στην οστική αντοχή, στον περιφερικό σκελετό διερευνάται.

16 άνδρες και 8 γυναίκες, με μεταμόσχευση νεφρού μέσα στο προηγούμενο έτος από την έναρξη της μελέτης, τοποθετήθηκαν μετά από τυχαιοποίηση σε δύο ομάδες. Η μία (n=10) έλαβε 60 mg δενοσουμάμπης στην έναρξη της μελέτης και 6 μήνες μετά και η άλλη (n=14) αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου, χωρίς θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ασβέστιο (1000mg) και βιταμίνη D (800 IU). Διεξήχθη περιφερική ποσοτική ποσοτική αξονική τομογραφία, στο άπω τμήμα της κερκίδας και της κνήμης.

Η δενοσουμάμπη φάνηκε να αυξάνει σημαντικά την συνολική και φλοιϊκή ογκομετρική πυκνότητα (Tot. vBMD, Ct. vBMD) και το πάχος φλοιού (Ct.TH) στην κνήμη και σε μικρότερο βαθμό στην κερκίδα. Η σπογγώδης ογκομετρική BMD (Tb.vBMD), το πάχος (Tb.Th), το πλήθος (Tb.N) και η φλοιϊκή ποροτικότητα, (Ct.po) στην κερκίδα, δεν άλλαξαν σημαντικά στις δύο θεραπευτικές ομάδες. Η μικρο-ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων (μFEA) έδειξε ότι η οστική δυσκαμψία αυξήθηκε σημαντικά στην κνήμη, (μέση μεταβολή median difference 5.6%, 9.5% CI 1.8% – 9.2%; p=0.002)) αλλά όχι στην κερκίδα (μέση μεταβολή 2,9%, 95% CI -3,7% - 9.1%, p=0,369). Παρόμοια το φορτίο θραύσης, αυξήθηκε σημαντικά στην κνήμη (μέση μεταβολή 5.1%, 95% CI 2.1%-8.1%, p=0.002), αλλά όχι στην κερκίδα (μέση μεταβολή 2,4%, 95% CI -3.2 -8.5% p=0.336).

Από τα παραπάνω ευρήματα οι συγγραφείς φτάνουν στο συμπέρασμα ότι η δενοσουμάμπη αυξάνει την οστική πυκνότητα αλλά και ποιότητα όταν δοθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (87).

5.7. Η χρήση της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την αξιολόγηση της οστικής αντοχής σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση

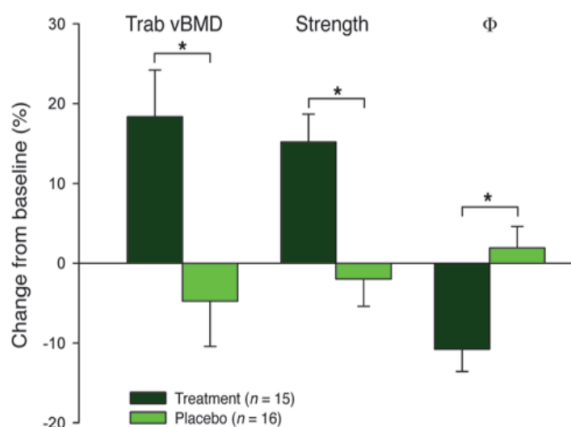
5.7.1.Αξιολόγηση μέσω FEA της χορήγησης τεριπαρατίδης σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση

Η ατελής οστεογένεση είναι μία από τις πιο συχνές σκελετικές δυσπλασίες που οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια που εκφράζουν την τύπου 1 κολλαγονική αλυσίδα (COL 1A1 και COL 1A2), τα ρυθμιστικά ένζυμα, καθώς και σηματοδοτικές πρωτεΐνες. Παρόλο που υπάρχουν μεταλλάξεις σε πολλά γονίδια, το 85%-90% των ασθενών έχουν μεταλλάξεις στου τύπου 1 κολλαγόνο. Οι μεταλλάξεις αυτές μεταβάλλουν τις ιδιότητες του οστού καθώς και την οστική ανακατασκευή, επηρεάζοντας την ποιότητα του οστού, την μάζα και την αρχιτεκτονική. Τα κατάγματα και η σκελετική δυσμορφία συχνά συμβαίνει στην παιδική ηλικία, αλλά ο κίνδυνος κατάγματος παραμένει υψηλός και στην ενηλικίωση.

Τα παιδιά υπό θεραπεία με διφωσφονικά παρατηρείται μειωμένη οστική ανακατασκευή, υψηλότερη οστική πυκνότητα (BMD), βελτίωση της αρχιτεκτονικής και σε κάποιες μελέτες μείωση της συχνότητας των καταγμάτων. Στους ενήλικες όμως φαίνεται πως παρότι τα διφωσφονικά οδηγούν σε αύξηση του BMD δεν φαίνεται να υπάρχει μία αντίστοιχη μείωση του κινδύνου κατάγματος σε από του στόματος ή ενδοφλέβια θεραπεία.

Για την αξιολόγηση της θεραπείας με αναβολική θεραπεία με τεριπαρατίδη σε ενήλικες με ατελή οστεογένεση, οι Eric S. Orwoll και λοιποί (2014), διεξήγαγαν μία διπλά τυφλή μελέτη. Εξέτασαν 79 ασθενείς με ατελή οστεογένεση, οι οποίοι μετά από τυχαιοποίηση έλαβαν 20 mg ανασυνδυασμένης ανθρώπινης παραθορμόνης (τεριπαρατίδης) ή εικονικό φάρμακο για 18 μήνες. 51 από τους παραπάνω ασθενείς είχαν τύπου I ατελή οστεογένεση, 14 τύπου III και 12 τύπου IV. Πρωταρχικά εξετάστηκαν η μεταβολή της οστικής πυκνότητας (aBMD) μέσω DXA στην σπονδυλική στήλη και το ισχίο. Συνάμα μελετήθηκαν οι μεταβολές των δεικτών οστικού ανασχηματισμού, η ογκομετρική οστική πυκνότητα μετρούμενη από την ποσοτική

αξονική τομογραφία, η οστική αντοχή από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων καθώς καταγράφηκαν τα αναφερόμενα κατάγματα. Η μη γραμμική ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων έγινε σε 26 συμμετέχοντες, στον Ο1 σπόνδυλο, με προσομοίωση συμπίεσης.



Εικόνα 24: Ποσοστιαίες μεταβολές από την έναρξη της θεραπείας με τεριπαρατίδη, στην σπονδυλική vBMD του σπογγώδους οστού όπως αυτή μετράται από την QCT και την σπονδυλική αντοχή(strength) όπως αυτή μετράται από την FEA, σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση.. Όπου Φ ο λόγος φορτίου/αντοχής. * $p < 0,05$. (τροποποιημένο από Eric S. Orwoll και λοιποί (2014), (88).

Συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση της a BMD στους οσφυϊκούς σπονδύλους και το ισχίο. Επίσης αύξηση υπήρχε στην ογκομετρικής οστικής πυκνότητας και την οστικής αντοχής ($18\% \pm 6\%$ και $15\% \pm 3\%$, αντίστοιχα), ενώ μείωση είχαμε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($-5.0\% \pm 6\%$, $-2.0\% \pm 3\%$ μεταβολή $p < 0.05$) (88).

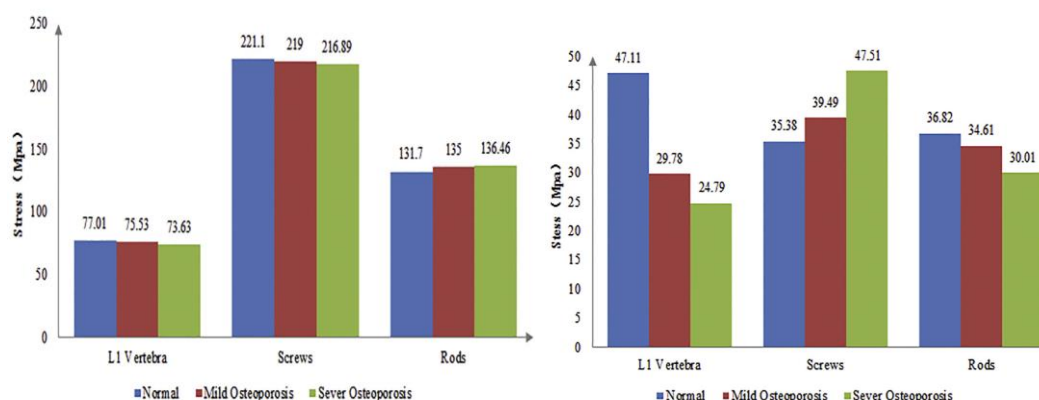
5.8. Η χρήση της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων για την αξιολόγηση της οστικής αντοχής με την εφαρμογή χειρουργικών τεχνικών στην σπονδυλική στήλη

5.8.1.Μελέτη με FEA της επίδρασης της οστεοπόρωσης σε σπονδυλοδεσία

Η σοβαρή κύφωση μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων και συχνά θεραπεύεται με οστεοτομία. Η επίδραση της οστεοπόρωσης στην

σπονδυλοδεσία μετά από οστεοτομία, μελετήθηκαν από τους Wang T. και λοιπούς (2019).

Ένας ασθενής με κύφωση στην θωρακοσφυϊκή μοίρα και οστεοτομία συμπεριλήφθηκε στην μελέτη. Μετά από τη διεξαγωγή ποσοτικής αξονικής τομογραφίας, τα δεδομένα επεξεργάστηκαν μέσω πρωτοκόλλων ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων. Προσδιορίστηκαν παράμετροι του υλικού για φυσιολογικά και οστεοπορωτικά οστά. Εικονικά φορτία εφαρμόστηκαν για την αξιολόγηση διαφορετικών συνθηκών όπως αξονική φόρτιση, κάμψη, έκταση και πλάγια κάμψη.



Εικόνα 25: Μεταβολή της τάσης (stress) όπως αυτή μετράται από την FEA στον σπόνδυλο(O1) της οστεοτομίας και στους κοχλίες και τις ράβδους εσωτερική οστεοσύνθεσης, για την διόρθωση κύφωσης της σπονδυλικής στήλης. Εικονική προσομοίωση κάμψης(πρώτο ραβδόγραμμα) έκτασης (δεύτερο ραβδόγραμμα), σε φυσιολογικό οστό(μπλε), ήπια οστεοπόρωση (κόκκινο) και σοβαρή οστεοπόρωση(πράσινο). Μειωμένη είναι η τάση στα μοντέλα ήπιας και σοβαρής οστεοπόρωσης, συγκριτικά με το μοντέλο του φυσιολογικού οστού, στον σπόνδυλο ιδιαίτερα σε συνθήκες έκτασης. Η μεταβολή στην τάση στους κοχλίες και τις ράβδους ακολουθεί αντίθετη μεταβολή ανάμεσα σε συνθήκες κάμψης και έκτασης(τροποποιημένο από Wang T. και λοιπούς (2019)(89).

Συγκριτικά με τα μοντέλα φυσιολογικής οστικής πυκνότητας οστών, η τάση(stress) στον σπόνδυλο που έγινε οστεοτομία μειώθηκε κατά 8.32%, 1,92%, 36.79%, 79.80% στα μοντέλα ήπια οστεοπόρωσης κατά την αξονική συμπίεση, κάμψη, έκταση, και πλάγια κάμψη, αντίστοιχα. Η πίεση στους κοχλίες και τις ράβδους αυξήθηκε στο οστεοπορωτικό μοντέλο με την αξονική συμπίεση. Κατά την κάμψη και την πλάγια κάμψη, η πίεση στους κοχλίες αυξήθηκε αλλά μειώθηκε στις ράβδους. Το αντίστροφο αποτέλεσμα βρέθηκε κατά την έκταση (Εικόνα 25). Όσο αυξάνει ο βαθμός της οστεοπόρωσης η αλλαγή στην τάση ήταν πιο εμφανής.

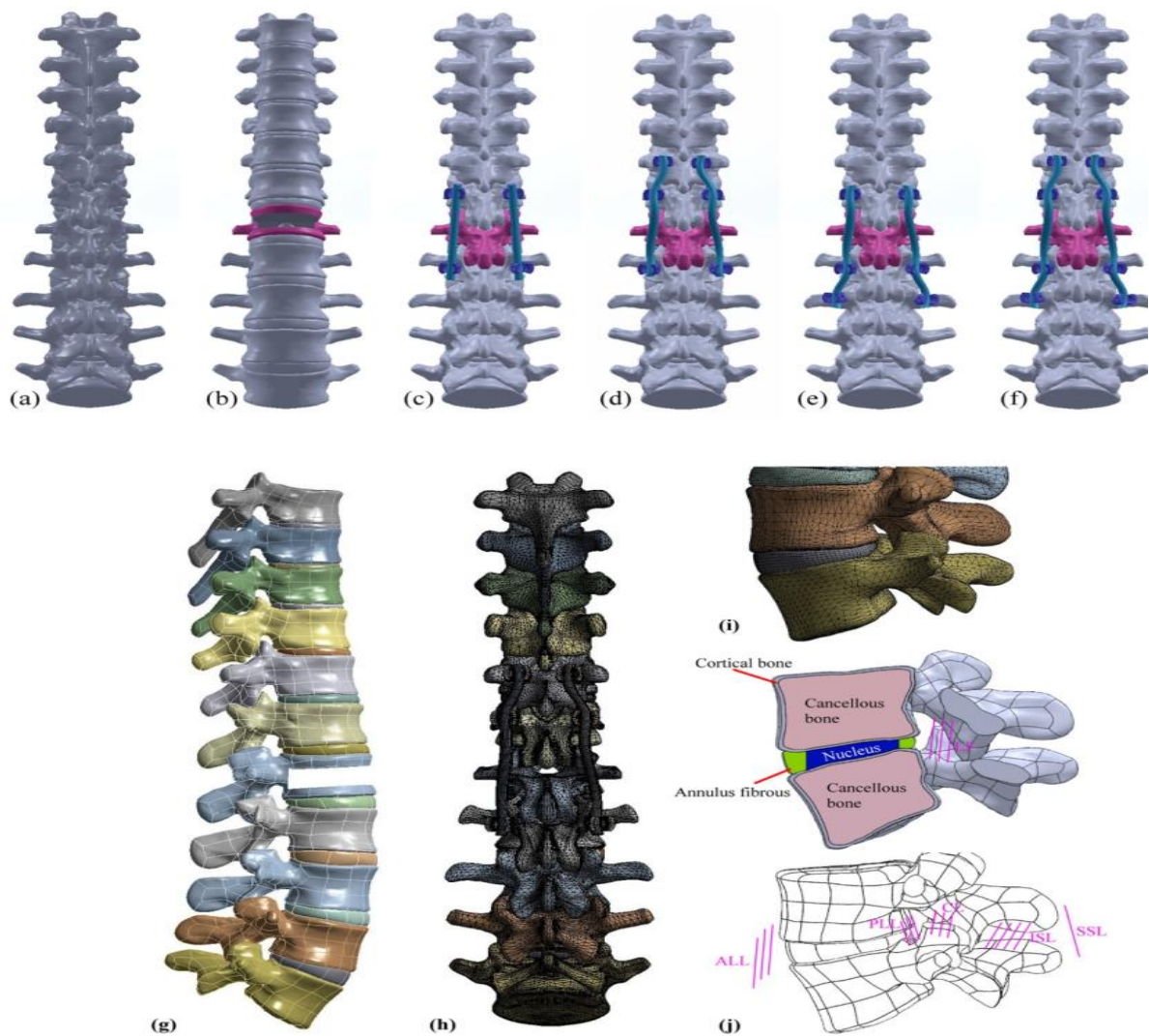
Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης συμπεραίνουν ότι με διαφορετικές οστικές πυκνότητες, τα πρότυπα κατανομής της τάσης στον σπόνδυλο, τους κοχλίες και τις ράβδους είναι σχετικά παρόμοια. Το επίπεδο της τάσης μειώνεται στον σπόνδυλο και αυξάνεται στο σύστημα κοχλίων και ράβδων σε οστεοπόρωση συγκριτικά με το φυσιολογικό οστό. Συνεπώς η οστεοπόρωση αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος και αποτυχίας της σπονδυλοδεσίας (89).

5.8.2.Εκτίμηση της υπολογιζόμενης από την FEA οστικής δυσκαμψίας στη σπονδυλική στήλη με την εφαρμογή τεσσάρων διαφορετικών μεθόδων σπονδυλοδεσίας

Το μεγαλύτερο ποσοστό συμπιεστικών σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων συμβαίνει στην θωρακοσφυϊκή συμβολή. Σε πολλές περιπτώσεις χρειάζεται άμεση αποσυμπίεση για την ελαχιστοποίηση της νευρολογικής βλάβης. Σε μία μελέτη των Yueh Wu και λοιπών (2019), αξιολογήθηκαν 4 μέθοδοι σπονδυλοδεσίας για την αποσυμπίεση των θωρακοσφυϊκών εκρηκτικών καταγμάτων.

Χρησιμοποιήθηκαν πρότυπα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων για το τμήμα Θ7 έως Ο5, ενώ σωματεκτομή του Ο1 έγινε για την προσομοίωση σοβαρού εκρηκτικού κατάγματος. Πέντε θεραπευτικές προσεγγίσεις ελέγχθηκαν. 1) Ανέπαφη σπονδυλική στήλη 2) Σπονδυλοδεσία δύο τμημάτων (TSF) 3) Σπονδυλοδεσία ανώτερων τριών τμημάτων(UTSF) 4) Σπονδυλοδεσία κατώτερων τριών τμημάτων (BTSF). (5) Τεσσάρων τμημάτων σπονδυλοδεσία (FSF) Εικόνα 26). Το εύρος της κίνησης (ROM), η οστική δυσκαμψία και ο δείκτης συμπίεσης του κατεστραμμένου σπονδύλου υπολογίστηκαν κάτω από διάφορες συνθήκες φόρτισης όπως κάμψη, έκταση, στροφή και αριστερή πλάγια κάμψη.

Βρέθηκε ότι το εύρος κίνησης του FSF μοντέλου ήταν το χαμηλότερο, ενώ παρόμοια ήταν στο UTSF και BTSF μοντέλο που ήταν πάντως μεγαλύτερα από το TSF. Επίσης με την μείωση της οστικής πυκνότητας για την προσομοίωση οστεοπόρωσης, το εύρος της κίνησης ήταν μεγαλύτερο από ότι από ότι στο φυσιολογικό οστό. Την υψηλότερη οστική δυσκαμψία είχε το FSF μοντέλο στο Θ11-Ο3 στην έκταση και την πλάγια κάμψη. Επίσης ο δείκτης συμπίεσης στον Ο1 ήταν υψηλότερος στο FSF μοντέλο από ότι στα υπόλοιπα.



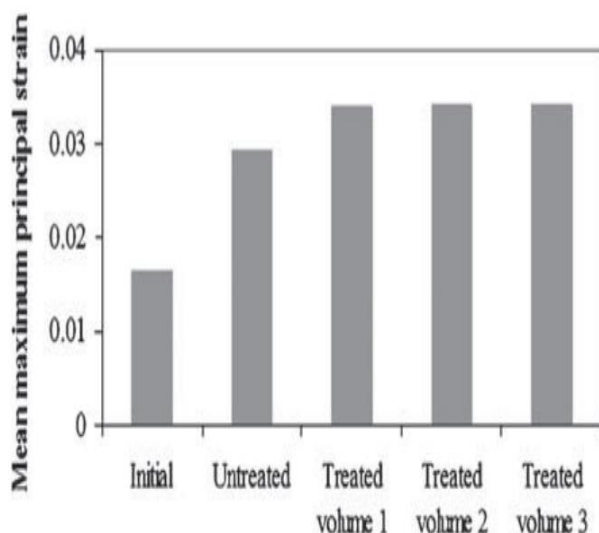
Εικόνα 26: α) Ακέραιη σπονδυλική στήλη β) Σωματεκτομή για την προσομοίωση κατάγματος του Ο1. γ) Σπονδυλοδεσία δύο τμημάτων (TSF) δ) Σπονδυλοδεσία τριών ανώτερων (Θ11-Ο1) τμημάτων (UTSF) ε) Σπονδυλοδεσία τριών κατώτερων (Θ12-Ο3) τμημάτων (BTSF) ς) Σπονδυλοδεσία τεσσάρων (Θ11-Ο3) τμημάτων (FSF) ζ) Προσομοίωση σπονδυλικής παραμόρφωσης (Grade 3) από εκρηκτικό κάταγμα. η, ι, ιι) Απεικόνιση του πλέγματος πεπερασμένων στοιχείων (τροποποιημένο από Yueh Wu και λοιπούς (2019) (90).

Συμπερασματικά οι μελετητές προκρίνουν την θεραπευτική επιλογή της σπονδυλοδεσίας τεσσάρων τμημάτων (FSF) για τα οστεοπορωτικά σπονδυλικά κατάγματα της θωρακοοσφυϊκής μοίρας. Σε ότι αφορά τους ασθενείς με φυσιολογική οστική πυκνότητα η θεραπεία με των σπονδυλοδεσία των τριών ανώτερων (Θ11-Ο1) τμημάτων (UTSF) και η σπονδυλοδεσία των τριών κατώτερων (Θ12-Ο3) τμημάτων (BTSF), παράγουν αποδεκτή δυσκαμψία σε έκταση και πλάγια κάμψη καθώς και αποδεκτό δείκτη συμπίεσης στον Ο1 (90).

5.8.3.Επίδραση της σπονδυλοπλαστικής στους παρακείμενους σπόνδυλους

Μία μελέτη για την χρήση της σπονδυλοπλαστικής στην θεραπεία των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων και την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος του παρακείμενου σπονδύλου διεξήγαγε ο Wilcox R K (2006).

Έγινε χρήση ενός οστεοπορωτικού προτύπου με δύο σπόνδυλους, όπου με τη βοήθεια της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων, εξετάστηκαν τα εμβιομηχανικά αποτελέσματα της σπονδυλοπλαστικής. Το πρότυπο αυτό αντλήθηκε από εικόνες με μικρο-αξονική τομογραφία της ανθρώπινης οσφυϊκής μοίρας. Η ελαστικότητα και η αντοχή των οστών βασίστηκαν στην μέση οστική πυκνότητα παλαιότερων μελετών.



Εικόνα 27: Σύγκριση μεταξύ των μέσων μέγιστων παραμορφώσεων, στον παρακείμενο της σπονδυλοπλαστικής σπόνδυλο, σε φυσιολογικό σπόνδυλο (initial), με κάταγμα αλλά χωρίς σπονδυλοπλαστική (untreated), και με σπονδυλοπλαστική (treated). Όπου volume 1, 2,3, κατάληψη του σπονδύλου με οστικό τσιμέντο σε ποσοστό 18%, 30%, 56%. (Τροποποιημένο από Wilcox R K (2006)(91).

Έγινε προσομοίωση ενός συμπίεστικού κατάγματος μέσω της εικονικής εφαρμογής φορτίου συμπίεσης στην άνω επιφάνεια του σπονδύλου, και έγιναν δύο υποθέσεις. Στη μία έγινε χρήση PMMA (polymethyl methacrylate) οστικού τσιμέντου, με εικονική αντικατάσταση των στοιχείων εκείνων που έπαθαν την μεγαλύτερη βλάβη με οστικό τσιμέντο. Στην άλλη περίπτωση δεν έγινε καμία θεραπεία.

Και στις δύο περιπτώσεις υπήρχε αύξηση στην υπολογιζόμενη από την FEA δυσκαμψία στον γειτονικό σπόνδυλο, που προκαλεί πλαστική παραμόρφωση του γειτονικού σπογγώδους οστού (Εικόνα 27). Μεγαλύτερη όμως παραμόρφωση και πλαστική παραμόρφωση υπήρχε στον γειτονικό σπόνδυλο με τη χρήση οστικού τσιμέντου, από ότι αν δεν υπήρχε θεραπεία.

Ο συγγραφέας καταλήγει στο συμπέρασμα πως οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να είναι επιφυλακτικοί για την χρήση οστικού τσιμέντου για την θεραπεία κατάγματος σπονδύλου σε περιπτώσεις οστεοπορωτικού οστού (91).

5.9. Συμβολή της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων στην μελέτη της φυσικής εξέλιξης των οστεοπορωτικών καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης

5.9.1. Σύγκριση μέσω της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων ενός οστεοπενικού Ο1 σπονδύλου και ενός με φυσιολογικό T score

Σημαντική είναι η συμβολή της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων στην καλύτερη κατανόηση της εμβιομηχανικής των οστεοπορωτικών σπονδύλων. Οι Provatidis et al, 2010, μελέτησαν τον Ο1 σπόνδυλο δύο γυναικών 70 και 73 ετών αντίστοιχα, η πρώτη χωρίς ενδείξεις οστεοπόρωσης, ενώ η δεύτερη με τιμή T-score στην DXA εξέταση ΟΜΣΣ: -1.99, ιστορικό οστεοπόρωσης, υπό θεραπεία με καλσιτονίνη σολωμού και σκευάσματα ασβεστίου και βιταμίνη D. Στην οστεοπενική ασθενή ο Ο1 σπόνδυλος εμφάνιζε ήπια σφηνοειδή παραμόρφωση, μη τραυματικής αιτιολογίας αλλά χωρίς εικόνα κύφωσης ή σκολίωσης. Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν μοντέλα ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων με βάση την χρήση ελικοειδούς υπολογιστικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας.

Παρατηρήθηκε ότι στον Ο1 σπόνδυλο της οστεοπενικής ασθενούς οι μέγιστες τάσεις (von Mises stress) ήταν 60% υψηλότερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στον Ο1 σπόνδυλο της άλλης εξεταζόμενης, χαμηλότερες όμως από τις τιμές αντοχής του οστού. Οι μέγιστες τιμές της παραμόρφωσης (von Mises strain) όμως στον οστεοπενικό σπόνδυλο, ήταν 148% υψηλότερες από ότι στον σπόνδυλο με φυσιολογικό T-score. Μόνο στο 17% του συνολικού όγκου του σπονδύλου με φυσιολογικό T-score παρατηρήθηκαν τιμές που ξεπερνούσαν το κατώφλι των 4500 μ strains, με την αντίστοιχη τιμή να φτάνει το 37% στον οστεοπενικό σπόνδυλο. Η τιμή των 4500 μ strains θεωρείται ως το κατώφλι του καταγματικού κινδύνου.

Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η αύξηση της παραμόρφωσης και όχι της τάσης καθιστά ευάλωτα σε κατάγματα τα οστεοπενικά οστά (92)(93).

5.9.2.Μελέτη της εξέλιξης οστεοπορωτικού κατάγματος σε δύο συνεχείς εξετάσεις στον Θ12 σπόνδυλο

Σε μία αντίστοιχη με την παραπάνω μελέτη οι Provatidis et al, 2009, μελέτησαν με την μέθοδο της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων με δύο συνεχόμενες εξετάσεις την εξέλιξη ενός οστεοπορωτικού κατάγματος του Θ12. Η εξεταζόμενη έπασχε από σοβαρού βαθμού μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (T-score: -4,81 SD) ενώ ο Θ12 παρουσίαζε μία πρόσφατη, μη τραυματική σφηνοειδή παραμόρφωση. Η ασθενής λάμβανε αγωγή με διφωσφονικά τα τελευταία 10 χρόνια.

Έγιναν δύο διαδοχικές εξετάσεις στην ασθενή με την δεύτερη εξέταση ένα χρόνο μετά την πρώτη. Δημιουργήθηκε μοντέλο ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων για το σώμα, τις εγκάρσιες και ακανθώδεις αποφύσεις, τις άνω και κάτω επιφυσιακές αρθρώσεις του Θ12 σπονδύλου. Εικονικά φορτία συμπίεσης εφαρμόστηκαν στα παραπάνω μοντέλα.

Παρατηρήθηκε ότι ο όγκος του σπονδύλου αυξήθηκε κατά 9,7%, ενώ ο όγκος του σπονδυλικού σώματος μεμονωμένα αυξήθηκε κατά 5,6%, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην ανάπτυξη οστεοφύτων στην περιοχή μέγιστης πίεσης. Όλες οι μέγιστες μετρούμενες μηχανικές παράμετροι (αξονική μετατόπιση στην συμπίεση, τάση, παραμόρφωση) εμφάνισαν μείωση στον επανέλεγχο. Σε ότι αφορά την παραμόρφωση κατά Von Mises το ποσοστό του όγκου με παραμόρφωση μεγαλύτερη από 4500 μ strains έπεσε από 8,9% στην πρώτη εξέταση σε 4,9% στην δεύτερη.

Φάνηκε λοιπόν ότι ενισχύθηκε η δομική σταθερότητα του σπονδύλου, απότοκος της ληφθείσας οστεοπορωτικής αγωγής και δια της οστικής ανακατασκευής το σχήμα του σπονδύλου μεταβλήθηκε ώστε το μεγαλύτερο μέρος του σπονδύλου αποφορτίστηκε από υψηλές τάσεις και παραμορφώσεις (94)(93).

6. Συμπεράσματα

Τα κατάγματα του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης απότοκος της μειωμένης οστικής αντοχής, αποτελούν ένα μείζον κοινωνικό πρόβλημα υγείας. Είναι σημαντική η εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος, η πρόληψη των καταγμάτων και η έναρξη της θεραπείας. Σε αυτή την διπλωματική εργασία, ο μηχανισμός της μεθόδου της ανάλυσης των πεπερασμένων στοιχείων εφαρμοσμένη στα δεδομένα της ποσοτικής αξονικής τομογραφίας, η εγκυρότητα της και οι κλινικές εφαρμογές της για την προσέγγιση του κινδύνου κατάγματος μελετώνται. Παρακάτω ακολουθούν τα κυριότερα συμπεράσματα των μελετών που αναλυτικά αναπτύχθηκαν.

Η FEA φαίνεται να δίνει πιο ακριβή αποτελέσματα από ότι η BMD, μετρούμενη με την DEXA ή την QCT, καθώς μπορεί να ανιχνεύσει τα ευεργετικά αποτελέσματα της αλενδρονάτης στους 3 μήνες αγωγής (39). Επίσης για θεραπείες με διφωσφονικά έως και 7,3 έτη, η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων έδειξε αύξηση στην οστική τάση και παραμόρφωση. Αντίθετα για θεραπείες μεγαλύτερης διάρκειας των 7,3 ετών, μείωση στις παραπάνω παραμέτρους παρατηρήθηκε (41). Ακόμη ανέδειξε ότι η μηνιαία θεραπεία με ιβανδρονάτη οδηγεί σε αύξηση οστικής αντοχής του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης μετρούμενη στους 12 μήνες (43). Επίσης με τη βοήθεια της FEA μελετήθηκαν τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας λήψης διφωσφονικών, η οποία μπορεί να συσχετισθεί με τα άτυπα κατάγματα του μηριαίου, καθώς προκαλεί χαμηλότερη τάση και παραμόρφωση (44).

Στις μελέτες ασθενών που έλαβαν δενοσουνάμπη, η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων έδειξε αύξηση στην οστικής αντοχής, στο σπογγώδες και φλοιώδες οστό του ισχίου και της σπονδυλικής στήλης (45)(46).

Η FEA επιβεβαίωσε το γνωστό θετικό οστεοαναβολικό αντίκτυπο της θεραπείας με τεριπαρατίδη, καθώς και ότι οι μεταβολές των παραμέτρων της FEA δείχνουν καλύτερη ανταπόκριση στα ευεργετικά αποτελέσματα της τεριπαρατίδης από ότι η πυκνομετρία(48). Επίσης η FEA ανέδειξε ότι η τεριπαρατίδη μπορεί να δράσει ευεργετικά σε ασθενείς που είχαν λάβει αλενδρονάτη ή ριζενδρονάτη προγενέστερα, αν και η προηγούμενη θεραπεία με ριζενδρονάτη έχει καλύτερο αντίκτυπο στην βελτίωση των οστικών παραμέτρων από ότι αν είχε προηγηθεί αλενδρονάτη (51). Πάντως η θεραπεία με τεριπαρατίδη αν και προκαλεί αύξηση της ποροτικότητας στην

κερκίδα και στην κνήμη, η οστική αντοχή μετρούμενη με την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων δεν μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά (49). Αντίθετα η οστική αντοχή στην κερκίδα και την κνήμη φαίνεται να μειώθηκε με την παραθορμόνη PTH 1-84 (52).

Η οσφυϊκή αντοχή όπως μετράται από τα μοντέλα πεπερασμένων στοιχείων, βελτιώθηκε περισσότερο και στατιστικά σημαντικά, στη θεραπεία με ρομοσοζουμάμπη από ότι στη θεραπεία με τεριπαρατίδη. Σε ότι αφορά την αύξηση της μηριαίας αντοχής, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μεταξύ των δύο θεραπειών (21).

Η FEA ανέδειξε τη μεγάλη αξία της συνέχισης της θεραπείας με διφωσφονικά σε ασθενείς που είχαν παλαιότερα λάβει οστεοαναβολική αγωγή(54). Σε ότι αφορά τον συνδυασμό τεριπαρατίδης και δενοσουμάμπης, φάνηκε βελτίωση στην αντοχή του οστού περισσότερο και στατιστικά σημαντικά από ότι στις μη συνδυαστικές θεραπείες (με τεριπαρατίδη ή δενοσουνάμπη) ιδίως στο φλοιώδες οστό(55). Στην μη επηρεαζόμενη από τη φόρτιση του βάρους του σώματος κερκίδα, σε σχέση με την φορτιζόμενη με το βάρος του σώματος κνήμη τα αποτελέσματα της συνδυαστικής θεραπείας με παραθορμόνη και ιβανδρονάτη είναι διαφορετικά, με μεγαλύτερη αύξηση της οστικής αντοχής στην κνήμη (58).

Σε ότι αφορά την ιδιοπαθή οστεοπόρωση σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φάνηκε ότι με χορήγηση τεριπαρατίδης, η συνολική οστική δυσκαμψία και το φορτίο θραύσης που υπολογίστηκαν από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά στον περιφερικό σκελετό (66). Σε άντρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση, η θεραπεία με ιβανδρονάτη φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντική θετική επίδραση στην αύξηση της οστικής αντοχής, στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη (67).

Στην επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση με συνύπαρξη ή όχι καταγμάτων, οι μετρούμενες παράμετροι της FEA και QCT υπερέχουν έναντι της DXA (83). Επίσης η θεραπεία ανδρών με τεριπαρατίδη σε επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή οστεοπόρωση, φάνηκε να δίνει καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με τη ριζενδρονάτη (86).

Σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού η δενοσουμάμπη αυξάνει στατιστικά σημαντικά το μετρούμενο με την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων φορτίο

θραύσης και την οστική δυσκαμψία στην κνήμη (87). Επίσης σε ενήλικες ασθενείς με ατελή οστεογένεση η τεριπαρατίδη προκαλεί στατιστικά σημαντική αύξηση της οστικής αντοχής(88).

Σημαντικός είναι και ο ρόλος της FEA στην αξιολόγηση της σπονδυλοδεσίας μετά από οστεοτομία για την θεραπεία κύφωσης, όπου η οστεοπόρωση φαίνεται αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος και αποτυχίας της σπονδυλοδεσίας (89). Τέλος οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να είναι επιφυλακτικοί για την χρήση οστικού τσιμέντου για την θεραπεία κατάγματος σπονδύλου σε περιπτώσεις οστεοπορωτικού οστού, καθώς υπάρχει κίνδυνος κατάγματος του παρακείμενου σπονδύλου όπως αναδεικνύεται από μελέτες προσομοίωσης με ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων (91).

Χρήσιμα συμπεράσματα προκύπτουν με την μελετώμενη από την ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων εξέλιξη των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Φαίνεται ότι η αύξηση της παραμόρφωσης και όχι της τάσης καθιστά ευάλωτα σε κατάγματα τα οστεοπενικά οστά. Επίσης η οστική ανακατασκευή και η θεραπεία οδηγούν στην αποφορτίση του σπόνδυλου από υψηλές τάσεις και παραμορφώσεις(92)(94)(93).

Συμπερασματικά η μέθοδος των πεπερασμένων στοιχείων εκτιμά με ακρίβεια την οστική αντοχή, το σημείο θραύσης (fracture site) και είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος και των αποτελεσμάτων των θεραπειών για τη βελτίωση της οστικής αντοχής. Επίσης η ανάλυση των πεπερασμένων στοιχείων εκτιμά την οστική αντοχή κάτω από ποικίλες συνθήκες φόρτισης που συνήθως απαντώνται στις καθημερινές δραστηριότητες. Με αυτή τη μέθοδο, η ιατρική κοινότητα κατέχει ένα πολύτιμο εργαλείο που μπορεί να δοκιμαστεί σε διάφορα κλινικά σενάρια και να παράσχει γνώση, που θα χρησιμοποιηθεί στην προφύλαξη και βελτίωση της οστικής υγείας.

7. Βιβλιογραφία

1. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol*. 2009 Sep 1;71(3):406–14.
2. Adams JE. Advances in bone imaging for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2013 Jan;9(1):28–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23232496>
3. Guglielmi G, Schneider P, Lang TF, Giannatempo GM, Cammisa M, Genant HK. Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton. *Eur Radiol* [Internet]. 1997;7 Suppl 2:S32–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126457>
4. Lang TF. Quantitative Computed Tomography. *Radiol Clin North Am*. 2010 May 1;48(3):589–600.
5. RD C. Finite element analysis of the hip and spine based on quantitative computed tomography. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Oct 26];11(2):156–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23504495/>
6. Faulkner KG, Cann CE, Hasegawa BH. Effect of bone distribution on vertebral strength: assessment with patient-specific nonlinear finite element analysis. *Radiology* [Internet]. 1991 Jun;179(3):669–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2027972>
7. Imai K. Computed tomography-based finite element analysis to assess fracture risk and osteoporosis treatment. *World J Exp Med*. 2015;5(3):182.
8. P C, A M, M M, N C, G B. Mean-shifted surface curvature algorithm for automatic bone shape segmentation in orthopedic surgery planning: a sensitivity analysis. *Comput Aided Surg* [Internet]. 2012 May [cited 2021 Oct 26];17(3):128–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462564/>
9. C W, PE M, B J. Femur statistical atlas construction based on two-level 3D non-rigid registration. *Comput Aided Surg* [Internet]. 2009 [cited 2021 Oct 26];14(4–6):83–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20121588/>

10. Y D, GL N. A semi-automated method for hexahedral mesh construction of human vertebrae from CT scans. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* [Internet]. 2009 [cited 2021 Oct 26];12(5):599–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19308870/>
11. LJ M, BL R, TM K, SJ A, PF H, JJ C, et al. Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2007 Dec [cited 2021 Oct 26];22(12):1885–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17680721/>
12. JH K, TS K, J T, HB S. Predicting proximal femoral strength using structural engineering models. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2005 [cited 2021 Oct 26];(437):219–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16056052/>
13. A R, JA S. Tetrahedral versus hexahedral finite elements in numerical modelling of the proximal femur. *Med Eng Phys* [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 Oct 26];28(9):916–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16464628/>
14. CM L, JH K, SM S, KT T, AJ K. Estimation of material properties in the equine metacarpus with use of quantitative computed tomography. *J Orthop Res* [Internet]. 1994 [cited 2021 Oct 26];12(6):822–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7983558/>
15. DL K, EF M, TM K. Quantitative computed tomography estimates of the mechanical properties of human vertebral trabecular bone. *J Orthop Res* [Internet]. 2002 [cited 2021 Oct 26];20(4):801–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12168670/>
16. TS K, JS B, MR P, J T, JH K. Mechanical properties, density and quantitative CT scan data of trabecular bone with and without metastases. *J Biomech* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Oct 26];37(4):523–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14996564/>
17. A R, U G, F G, A B, G B. An instrumented implant for vertebral body replacement that measures loads in the anterior spinal column. *Med Eng Phys* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Oct 26];29(5):580–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16931099/>
18. A R, R P, V S, F G, G B. Spinal loads during position changes. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 Oct 26];27(8):754–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22571842/>

19. BW S, AC N, JP P, IG K, F G, G B. Direct comparison of calculated hip joint contact forces with those measured using instrumented implants. An evaluation of a three-dimensional mathematical model of the lower limb. *J Biomech* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2021 Oct 26];36(7):929–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12757801/>
20. SL D, FC A, AS A, P L, A H, CT J, et al. OpenSim: open-source software to create and analyze dynamic simulations of movement. *IEEE Trans Biomed Eng* [Internet]. 2007 Nov [cited 2021 Oct 26];54(11):1940–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18018689/>
21. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, Genant HK, Engelke K, Oliveri B, et al. Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Oct 22];32(9):1956–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28543940/>
22. Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Les CM, Skinner HB. Prediction of fracture location in the proximal femur using finite element models. *Med Eng Phys*. 2001 Nov 1;23(9):657–64.
23. ME D, TJ B, AS K, GA G, EJ A, Y L, et al. A comparison of DXA and CT based methods for estimating the strength of the femoral neck in post-menopausal women. *Osteoporos Int* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Oct 26];24(4):1379–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22810918/>
24. BA C, DL K, DP K, TM K, ML B. Mechanical contributions of the cortical and trabecular compartments contribute to differences in age-related changes in vertebral body strength in men and women assessed by QCT-based finite element analysis. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Oct 26];26(5):974–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21542000/>
25. Cody DD, Gross GJ, J. Hou F, Spencer HJ, Goldstein SA, P. Fyhrie D. Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA. *J Biomech*. 1999 Oct 1;32(10):1013–20.
26. Keyak JH. Improved prediction of proximal femoral fracture load using nonlinear finite element models. *Med Eng Phys*. 2001 Apr 1;23(3):165–73.
27. Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Skinner HB. Prediction of femoral fracture load

- using automated finite element modeling. *J Biomech* [Internet]. 1998 May 12 [cited 2021 Nov 10];31(2):125–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9593205/>
28. Bessho M, Ohnishi I, Matsuyama J, Matsumoto T, Imai K, Nakamura K. Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT-based finite element method. *J Biomech*. 2007 Jan 1;40(8):1745–53.
 29. Dragomir-Daescu D, Op Den Buijs J, McEligot S, Dai Y, Entwistle RC, Salas C, et al. Robust QCT/FEA models of proximal femur stiffness and fracture load during a sideways fall on the hip. *Ann Biomed Eng*. 2011 Feb;39(2):742–55.
 30. Silva MJ, Keaveny TM, Hayes WC. Computed tomography-based finite element analysis predicts failure loads and fracture patterns for vertebral sections. *J Orthop Res* [Internet]. 1998 May [cited 2021 Nov 10];16(3):300–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9671924/>
 31. H M, J W, R A, HC S, KP S. Noninvasive assessment of stiffness and failure load of human vertebrae from CT-data. *Biomed Tech (Berl)* [Internet]. 1998 Jul 17 [cited 2021 Oct 10];43(4):82–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9611393/>
 32. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): What They Mean to the Bone Densitometrist and Bone Technologist. *J Clin Densitom*. 2008 Oct 1;11(4):473–7.
 33. Crawford RP, Cann CE, Keaveny TM. Finite element models predict in vitro vertebral body compressive strength better than quantitative computed tomography. *Bone*. 2003 Oct 1;33(4):744–50.
 34. Imai K, Ohnishi I, Bessho M, Nakamura K. Nonlinear finite element model predicts vertebral bone strength and fracture site. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2006 Jul [cited 2021 Nov 10];31(16):1789–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16845352/>
 35. Kinzl M, Schwiedrzik J, Zysset PK, Pahr DH. An experimentally validated finite element method for augmented vertebral bodies. *Clin Biomech*. 2013 Jan 1;28(1):15–22.

36. Keyak JH, Sigurdsson S, Karlsdottir GS, Oskarsdottir D, Sigmarsdottir A, Kornak J, et al. Effect of finite element model loading condition on fracture risk assessment in men and women: The AGES-Reykjavik study. *Bone* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 Oct 14];57(1):18. Available from: [/pmc/articles/PMC3786229/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818209/)
37. K I, I O, S Y, K N. In vivo assessment of lumbar vertebral strength in elderly women using computed tomography-based nonlinear finite element model. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Oct 10];33(1):27–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18165745/>
38. DC L, A V, PJ K, MS O, TM K. Finite Element Analysis of Denosumab Treatment Effects on Vertebral Strength in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Oct 27];31(8):1586–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27149403/>
39. Imai K. Vertebral fracture risk and alendronate effects on osteoporosis assessed by a computed tomography-based nonlinear finite element method [Internet]. Vol. 29, *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. *J Bone Miner Metab*; 2011 [cited 2020 Oct 22]. p. 645–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21667358/>
40. Imai K, Ohnishi I, Matsumoto T, Yamamoto S, Nakamura K. Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008/09/18. 2009 May;20(5):801–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18800178>
41. Ward J, Wood C, Rouch K, Pienkowski D, Malluche HH. Stiffness and strength of bone in osteoporotic patients treated with varying durations of oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 Oct 22];27(9):2681–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27448808/>
42. Anitha D, Kim KJ, Lim SK, Lee T. Implications of local osteoporosis on the efficacy of anti-resorptive drug treatment: A 3-year follow-up finite element study in risedronate-treated women. *Osteoporos Int* [Internet]. 2013 Dec [cited 2020 Oct 22];24(12):3043–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818209/>

43. Lewiecki EM, Keaveny TM, Kopperdahl DL, Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Once-monthly oral ibandronate improves biomechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [cited 2020 Oct 22];94(1):171–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18840641/>
44. Leung KS, Tang N, Griffith J, Choy TK, Hung VWY, Mok HW, et al. Structural, densitometric and biomechanical evaluations of Chinese patients with long-term bisphosphonate treatment. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2013 Jan 5 [cited 2020 Oct 22];126(1):27–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23286473/>
45. Keaveny TM, McClung MR, Genant HK, Zanchetta JR, Kendler D, Brown JP, et al. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Oct 10];29(1):158–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23794225/>
46. Zysset P, Pahr D, Engelke K, Genant HK, McClung MR, Kendler DL, et al. Comparison of proximal femur and vertebral body strength improvements in the FREEDOM trial using an alternative finite element methodology. *Bone* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Oct 22];81:122–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26141837/>
47. Kleerekoper M, Greenspan SL, Lewiecki EM, Miller PD, Kendler DL, Maricic M, et al. Assessing the effects of teriparatide treatment on bone mineral density, bone microarchitecture, and bone strength. *J Bone Jt Surg - Am Vol* [Internet]. 2014 Jun 4 [cited 2020 Oct 22];96(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897747/>
48. Graeff C, Chevalier Y, Charlebois M, Varga P, Pahr D, Nickelsen TN, et al. Improvements in vertebral body strength under teriparatide treatment assessed in vivo by finite element analysis: Results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2009 Oct [cited 2020 Oct 22];24(10):1672–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19419306/>
49. MacDonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, Boyd SK. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of

- teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Oct 22];22(1):357–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458576/>
50. Keaveny TM, McClung MR, Wan X, Kopperdahl DL, Mitlak BH, Krohn K. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *Bone* [Internet]. 2012 Jan [cited 2020 Oct 22];50(1):165–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22015818/>
 51. Chevalier Y, Quek E, Borah B, Gross G, Stewart J, Lang T, et al. Biomechanical effects of teriparatide in women with osteoporosis treated previously with alendronate and risedronate: Results from quantitative computed tomography-based finite element analysis of the vertebral body. *Bone* [Internet]. 2010 Jan [cited 2020 Oct 22];46(1):41–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19800436/>
 52. Hansen S, Hauge EM, Beck Jensen JE, Brixen K. Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84, and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis: An 18-month open-labeled observational study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Oct 22];28(4):736–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044908/>
 53. Graeff C, Campbell GM, Peña J, Borggrefe J, Padhi D, Kaufman A, et al. Administration of romosozumab improves vertebral trabecular and cortical bone as assessed with quantitative computed tomography and finite element analysis. *Bone* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Oct 22];81:364–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232375/>
 54. Keaveny TM, Hoffmann PF, Singh M, Palermo L, Bilezikian JP, Greenspan SL, et al. Femoral bone strength and its relation to cortical and trabecular changes after treatment with PTH, alendronate, and their combination as assessed by finite element analysis of quantitative CT scans. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Oct 22];23(12):1974–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684084/>
 55. Tsai JN, Uihlein A V., Burnett-Bowie SM, Neer RM, Derrico NP, Lee H, et al. Effects of two years of teriparatide, denosumab, or both on bone

- microarchitecture and strength (DATA-HRpQCT study). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2020 Oct 22];101(5):2023–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26964731/>
56. Tsai JN, Jiang LA, Lee H, Hans D, Leder BZ. Effects of Teriparatide, Denosumab, or Both on Spine Trabecular Microarchitecture in DATA-Switch: a Randomized Controlled Trial. *J Clin Densitom*. 2017 Oct 1;20(4):507–12.
 57. Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, Wermers RA, Wan X, Krohn KD, et al. Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2013 Jun [cited 2020 Oct 22];28(6):1328–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23281041/>
 58. Schafer AL, Burghardt AJ, Sellmeyer DE, Palermo L, Shoback DM, Majumdar S, et al. Postmenopausal women treated with combination parathyroid hormone (1-84) and ibandronate demonstrate different microstructural changes at the radius vs. tibia: the PTH and Ibandronate Combination Study (PICS). *Osteoporos Int a J Establ as result Coop between Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Oct;24(10):2591–601.
 59. JM O, T D, MR A, B V, DB B, RE G. One year of alendronate treatment lowers microstructural stresses associated with trabecular microdamage initiation. *Bone* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Oct 27];47(2):241–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483387/>
 60. JO G, T D, MR A, B V, DB B, RE G. Three years of alendronate treatment does not continue to decrease microstructural stresses and strains associated with trabecular microdamage initiation beyond those at 1 year. *Osteoporos Int* [Internet]. 2012 Sep [cited 2021 Oct 27];23(9):2313–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237815/>
 61. Y L, J H, H Z, Y W. Effect of parathyroid hormone on the structural, densitometric and failure behaviors of mouse tibia in the spatiotemporal space. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Oct 27];14(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31291372/>
 62. M S, M W, J C, S S, B H, GQ Z, et al. Three-dimensional modeling of the effects of parathyroid hormone on bone distribution in lumbar vertebrae of

- ovariectomized cynomolgus macaques. *Osteoporos Int* [Internet]. 2000 [cited 2021 Oct 27];11(10):871–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11199192/>
63. Heshmati HM, Khosla S. Idiopathic osteoporosis: a heterogeneous entity. *Ann Med Interne (Paris)* [Internet]. 1998 Mar 1 [cited 2021 Nov 29];149(2):77–81. Available from: <https://europepmc.org/article/med/11490528>
 64. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Stein EM, Lappe JM, Zhou H, et al. Abnormal bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Nov 29];96(10):3095–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21832117/>
 65. Cohen A, Liu XS, Stein EM, McMahon DJ, Rogers HF, LeMaster J, et al. Bone microarchitecture and stiffness in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 [cited 2021 Nov 29];94(11):4351–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19837923/>
 66. KK N, A C, P Y, J W, JM L, XE G, et al. Teriparatide increases strength of the peripheral skeleton in premenopausal women with idiopathic osteoporosis: a pilot HR-pQCT study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 27];99(7):2418–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684466/>
 67. C M, R K, D P, JM P, K A, BM M, et al. Ibandronate increases sclerostin levels and bone strength in male patients with idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2021 Oct 27];96(6):477–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911186/>
 68. BIERING-SØRENSEN F, BOHR HH, SCHAADT OP. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 1990 [cited 2021 Dec 1];20(3):330–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2114994/>
 69. Reiter AL, Volk A, Vollmar J, Fromm B, Gerner HJ. Changes of basic bone turnover parameters in short-term and long-term patients with spinal cord injury. *Eur Spine J* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Dec 1];16(6):771–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16830131/>
 70. Szollar M, Martin EME, Sartoris DJ, Parthemore JG, Deftos LJ. Bone mineral

- density and indexes of bone metabolism in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 1998 Jan [cited 2021 Dec 1];77(1):28–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9482376/>
71. Eser P, Schiessl H, Willnecker J. Bone loss and steady state after spinal cord injury: a cross-sectional study using pQCT. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [Internet]. 2004 Jun [cited 2021 Dec 1];4(2):197–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15615125/>
 72. Edwards WB, Simonian N, Troy KL, Schnitzer TJ. Reduction in Torsional Stiffness and Strength at the Proximal Tibia as a Function of Time Since Spinal Cord Injury. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2021 Dec 1];30(8):1422–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25656743/>
 73. Logan WC, Sloane R, Lyles KW, Goldstein B, Hoenig HM. Incidence of fractures in a cohort of veterans with chronic multiple sclerosis or traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Dec 1];89(2):237–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18226646/>
 74. WB E, N S, IT H, AS A, D C, KE G, et al. Effects of Teriparatide and Vibration on Bone Mass and Bone Strength in People with Bone Loss and Spinal Cord Injury: A Randomized, Controlled Trial. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Oct 27];33(10):1729–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29905973/>
 75. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 Dec 1];6(6):358–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20458332/>
 76. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, Horigome I, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2001 [cited 2021 Dec 1];38(4):736–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11576876/>
 77. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2021 Dec 1];6(2):82–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20125175/>

78. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ [Internet]. 2002 [cited 2021 Dec 1];167(10 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12427685/>
79. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Joseph Melton L, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res [Internet]. 2004 [cited 2021 Dec 1];19(6):893–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15125788/>
80. Benhamou CL. Effects of osteoporosis medications on bone quality. Jt bone spine [Internet]. 2007 Jan [cited 2021 Dec 1];74(1):39–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17196423/>
81. Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, et al. Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. J Bone Miner Res [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Dec 1];20(10):1828–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160740/>
82. Ito M. Recent progress in bone imaging for osteoporosis research. J Bone Miner Metab [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 Dec 1];29(2):131–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21301898/>
83. C G, F M, H P, O K, A R, J P, et al. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimates by finite-element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone [Internet]. 2013 Feb [cited 2021 Oct 27];52(2):568–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149277/>
84. K I, T H, N N, I M, K T, S M, et al. Multidetector-row computed tomography is useful to evaluate the therapeutic effects of bisphosphonates in glucocorticoid-induced osteoporosis. J Bone Miner Metab [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 27];32(3):271–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23832575/>
85. CC G, F M, JD R, F H, R M, N P, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. J Bone Miner Res [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Oct 27];28(6):1355–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23322362/>
86. P F, F M, F H, R M, JD R, CC G, et al. Early changes in biochemical markers of

- bone formation during teriparatide therapy correlate with improvements in vertebral strength in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Oct 27];24(12):2971–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23740422/>
87. M B, U M, D F, N G, HA B-F, RP W. Effect of Denosumab on Peripheral Compartmental Bone Density, Microarchitecture and Estimated Bone Strength in De Novo Kidney Transplant Recipients. *Kidney Blood Press Res* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Oct 27];41(5):614–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622692/>
 88. ES O, J S, S V, Y W, J L, C V, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* [Internet]. 2014 Feb 3 [cited 2021 Oct 27];124(2):491–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24463451/>
 89. T W, Y Z, Z C, W W, Y X, G Z, et al. Effect of osteoporosis on internal fixation after spinal osteotomy: A finite element analysis. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Oct 27];69:178–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369962/>
 90. Y W, CH C, FY T, YC L, CJ C, YJ K. The stability of long-segment and short-segment fixation for treating severe burst fractures at the thoracolumbar junction in osteoporotic bone: A finite element analysis. *PLoS One* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Oct 27];14(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30716122/>
 91. RK W. The biomechanical effect of vertebroplasty on the adjacent vertebral body: a finite element study. *Proc Inst Mech Eng H* [Internet]. 2006 [cited 2021 Oct 27];220(4):565–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16808072/>
 92. Provatidis C, Vossou C, Koukoulis I, Balanika A, Baltas C, Lyritis G. A pilot finite element study of an osteoporotic L1-vertebra compared to one with normal T-score. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jun 21];13(2):185–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19657799/>
 93. Μπαλανίκα Α. Μελέτη της φυσικής εξέλιξης των οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων με ελικοειδή αξονική τομογραφία και μοντέλο πεπερασμένων δεδομένων [Internet]. Διδακτορική Διατριβή-Εθνικό και Καποδιστριακό

Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Χειρουργικής. Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος Θ. ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ - ΚΑΤ. 2011 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.didaktorika.gr/eadd/handle/10442/29117>

94. Provatidis C, Vossou C, Petropoulou E, Balanika A, Lyritis G. A finite element analysis of a T12 vertebra in two consecutive examinations to evaluate the progress of osteoporosis. Med Eng Phys. 2009 Jul;31(6):632–41.