



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική
Διευθυντής / Καθηγητής: Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος**

***ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ:
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ***

ΔΙΑΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Υπό
ΑΡΙΣΤΕΙΔΟΥ Χ. ΖΙΜΠΗ
Ιατρού Ορθοπαιδικού Χειρουργού
Λάρισα 2006**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗΣ & ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗΣ
ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ «ΓΚΡΙΖΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ»

Αριθ. Εισ.: 7670/1
Ημερ. Εισ.: 27-10-2006
Δωρεά: Π.Θ.
Ταξιθετικός Κωδικός: Δ
616.71
ZIM

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



004000083762



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική
Διευθυντής / Καθηγητής: Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος

***ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ:
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ - ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ
ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ***

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Υπό

ΑΡΙΣΤΕΙΔΟΥ Χ. ΖΙΜΠΗ

Ιατρού Ορθοπαιδικού Χειρουργού

Λάρισα 2006

ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΘΕΜΑΤΟΣ: Αριθμ. Πρωτ. 4125 / 18-12-2001

ΕΓΚΡΙΣΗ 1η ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ:

23-01-2002

ΕΝΑΡΞΗ: 25-01-2002

*"Η έγκριση της διατριβής από την Ιατρική Σχολή δεν υποδηλώνει αποδοχή των
γνωμών του συγγραφέα"*

(Νόμος 5343/32, άρθρο 2000 παρ. 2)

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ - ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

1. Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (επιβλέπων)
2. Γεώργιος Αντωνικόπουλος, Καθηγητής Ανατομικής - Ιστολογίας - Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Θεόφιλος Καραχάλιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Κωνσταντίνος Ν. Μαλίζος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (επιβλέπων)
2. Γεώργιος Αντωνικόπουλος, Καθηγητής Ανατομικής - Ιστολογίας - Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Αλέξανδρος Μπερής, Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Θεόφιλος Καραχάλιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
5. Απόστολος Χ. Καραντάνας Αναπληρωτής Καθηγητής Αντινολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης
6. Ιωάννης Στεφανίδης Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
7. Ζωή Χ. Νταϊλιάνα Επίκουρη Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αφιερώνεται στη Μαρία, τη Θεοδώρα και τη Ξωτεινή

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής Αξιολόγησης και Παρακολούθησης για την αμέριστη βοήθεια που μου προσέφεραν κατά την διάρκεια της εκτέλεσης αυτής της διδακτορικής διατριβής.

Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων και θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Μαλίζο, για την ευκαιρία που μου έδωσε αναθέτοντας μου αυτή τη διδακτορική διατριβή, καθώς επίσης και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε δίνοντάς μου πρόσβαση στο προσωπικό του αρχείο ασθενών των τελευταίων 15 ετών. Επίσης, για την καθοδήγηση και τη μεθοδολογία που μου παρείχε κατά το σχεδιασμό και την εκτέλεση της μελέτης και για την εκπαίδευσή μου για την προεγχειρητική και μετεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών. Η συνεισφορά του στην εκπόνηση της παρούσας μελέτης ήταν ανεκτίμητη.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Μορφολογίας κ. Αντωνακόπουλο για εύστοχες παρατηρήσεις του κατά τη διάρκεια της μελέτης και την ουσιαστική καθοδήγηση κατά την προσέγγιση των ανατομικών ιδιοτήτων του ισχίου.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Καραχάλιο για τη συνεχή συμπαράσταση και εμπύχωση κατά τη διάρκεια της μελέτης και για τα ουσιαστικά σχόλιά του σε κάθε στάδιό της.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, και πρώην Διευθυντή του Τμήματος Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας του Γενικού Νοσοκομείου της Λάρισας κ. Καραντάνα. Ο κ. Καραντάνας διενήργησε όλες τις προεγχειρητικές και τις μετεγχειρητικές απεικονιστικές μελέτες ενώ συμμετείχε στην αξιολόγηση - ταξινόμηση όλων των οστεονεκρωτικών βλαβών του ισχίου, και των βλαβών του εγκεφαλικού παρεγχύματος. Τέλος οι ερευνητικές του ανησυχίες και η επιστημονική του επάρκεια, απέδωσαν καινοτόμες μεθόδους απεικόνισης στην μελέτη της οστεονέκρωσης του ισχίου.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή διευθυντή Ορθοπαιδικής κ. Μωραΐτη για τις συμβουλές για την κλινική αξιολόγηση των ασθενών, καθώς επίσης και για τις διορθώσεις και υποδείξεις κατά την συγγραφή της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ την Επίκουρη Καθηγήτρια Ορθοπαιδικής κ. Νταϊλιάνα για τις υποδείξεις, τα σχόλια και τις διορθώσεις της κατά το σχεδιασμό της μελέτης.

Ευχαριστώ τον Επίκουρο Καθηγητή Νευρολογίας κ. Χατζηγεωργίου στον οποίο ανήκει η ιδέα της διερεύνησης του εγκεφαλικού παρεγχύματος στους ασθενείς με οστεονέκρωση, καθώς επίσης και τους συνεργάτες του κκ. Αγγελάκη και Δαρδιώτη που διενήργησαν μέρος του γονιδιακού ελέγχου στους παραπάνω ασθενείς.

Ευχαριστώ την Επίκουρη Καθηγήτρια Οφθαλμολογίας κ. Τσιρώνη που διενήργησε το σύνολο των οφθαλμολογικών εξετάσεων στους ασθενείς με οστεονέκρωση.

Ευχαριστώ των Επίκουρο Καθηγητή Βιομαθηματικών κ. Ζιτζαρά για τις συμβουλές του κατά την στατιστική επεξεργασία του υλικού.

Ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Ορθοπαιδικής του Πανεπιστημίου USC των ΗΠΑ κ. Ζαλαβρά για τις υποδείξεις κατά το σχεδιασμό της μελέτης σχετικά με το γονιδιακό έλεγχο του πληθυσμού

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στο Λέκτορα Ορθοπαιδικής κ. Βαρυτιμίδη για την συμπαράστασή του κατά τη διάρκεια της μελέτης, τα ουσιαστικά σχόλια και το κριτικό του πνεύμα σε κάθε στάδιο της μελέτης, καθώς επίσης και για τις διορθώσεις και υποδείξεις κατά την συγγραφή της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ θερμά τους Επιμελητές της Οροπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας κκ. Μπαργιώτα, Ροϊδη και Χαντέ για την εμπειρία τους και τους σχολιασμούς τους στα διάφορα στάδια της μελέτης.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα την Ειδικευόμενη Ψυχιατρικής κ. Παπαλιάγκα στην οποία ανήκει η ιδέα της ψυχοδυναμικής μελέτης των ασθενών με οστεονέκρωση, καθώς επίσης και τον Λέκτορα Ψυχιατρικής κ. Μουζά ο οποίος συμμετείχε στην αξιολόγησή τους.

Ευχαριστώ τον Επιμελητή Βιοπαθολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κ. Βαρθολωμάτο ο οποίος διενήργησε το σύνολο των γονιδιακών ελέγχων, των σχετικών με τις ανωμαλίες του πηκτικού μηχανισμού.

Ευχαριστώ το Επιμελητή Ακτινολογίας κ. Ρούντα, που διενήργησε το σύνολο των εξετάσεων για την αξιολόγηση των καρωτίδων στους ασθενείς με οστεονέκρωση.

Ευχαριστώ το Επιμελητή Καρδιολογίας κ. Κελεμπέση, που διενήργησε το σύνολο των υπερηχογραφήματων καρδιάς στους ασθενείς με οστεονέκρωση.

Επίσης από το τμήμα του Μαγνητικού Τομογράφου θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους δύο τεχνολόγους ακτινολόγους που έφεραν σε πέρας το σύνολο των απεικονιστικών μελετών, αποθήκευσαν και επεξεργάστηκαν τα δεδομένα, τον κ. Λυτροκάπη και τον κ. Φτίκα. Ευχαριστώ επίσης την Επιμελήτρια Ακτινολογίας κ. Αργύρη που συμμετείχε στην αξιολόγηση των βλαβών του εγκεφαλικού παρεγχύματος στον μελετούμενο πληθυσμό.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους τους συναδέλφους ιατρούς της Ορθοπαιδικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας, κ.κ. Ζάχο, Δαμδούνη, Ρηγόπουλο, Μπασδέκη, Πασσιά, και Δημητρούλια για τη βοήθεια που προσέφεραν στη συλλογή των ασθενών όπως και στη μετεγχειρητική τους παρακολούθηση.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλω και στην κ. Τσιούτσιου, της οποίας η βοήθεια στη γραμματειακή διεκπεραίωση κάθε φάσης της μελέτης ήταν ανεκτίμητη.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (JOURNALS)

1. Georgios M. Hadjigeorgiou, Konstantinos Malizos, Efthimios Dardiotis, Konstantinos Aggelakis, Maria Dardioti, Aristidis Zibis, Nikolaos Scarneas, Apostolos Karantanas Paraoxonase 1 gene polymorphisms in patients with osteonecrosis of the femoral head with and without cerebral white matter lesions: Is there a role for immunotoxicity? (υπό κρίση στο Journal of Orthopaedic Research)
2. Hadjigeorgiou GM, Karantanas AH, Zibis A, Dardiotis E, Aggelakis K, Papadimitriou A, Malizos K. Increased frequency of white matter lesions in patients with osteonecrosis(WMLeOn) of the femoral head. Eur J Radiol. 2004 Jun;50(3):278-84.
3. Zibis AH, Karantanas AH, Malizos KN. The use of Magnetic Resonance Imaging in evaluation of an osteonecrotic lesion of the femoral head. (αποδεκτή στο Eur J Radiology 2007)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ (ABSTRACTS)

1. Zibis Aristidis, Dimitroulias Apostolos, Bargiotas Konstantinos, Dailiana Zoe, Malizos Konstantinos Trabecular metal rods for the treatment of avascular necrosis of the femoral head 7th Domestic Meeting of the European Hip Society Sungate Port Royal June 21-24, 2006 Antalya-Turkey
2. A.H Zibis, A.H. Karantanas, Z. Dailiana, S. Varitimidis, K.N. Malizos: «Contrast enhanced MRI for monitoring bone healing vascularized fibular grafts in femoral head necrosis" 6th Congress of the European Federation of Associations of Orthopaedics and Traumatology, Helsinki, FINLAND, June 4-10 2003

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΡΑΚΤΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ (PROCEEDINGS)

1. Zalavras C., Giotopoulou S., Zibis A. H., Dokou E., Dailiana Z., Tzolou A., Malizos K. N., Kolaitis N., Vartholomatos G: Is the G455A polymorphism of the fibrinogen beta gene associated with osteonecrosis? A preliminary report Journal of Thrombosis and Haemostasis Volume 1, Supplement 1, July 12-18 2003, Abstract number: P0390. Abstracts from XIX international ISTH Congresss
2. Zalavras C., Giotopoulou S., Zibis A. H., Dokou E., Dailiana Z., Xanthi E., Malizos K. N., Kolaitis N., Vartholomatos G. Mutations of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and osteonecrosis. A preliminary report. Journal of Thrombosis and Haemostasis Volume 1, Supplement 1, July 12-18 2003, Abstract number: P0427. Abstracts from XIX international ISTH Congresss

3. Karantanas AH, Zibis AH, Dailiana Z, Varitimidis S, Malizos KN. Contrast enhanced MRI for monitoring vascularized fibular grafts in femoral head osteonecrosis. In: Abstract Book, ESSR, IX Annual Meeting, Valencia 2002: 176-7.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	ΣΕΛΑ
1 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
1.2 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	14
1.2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ	14
1.2.1.1 ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ	14
1.2.1.2 ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ	20
1.2.1.2.1 ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΜΑΚΡΩΝ ΟΣΤΩΝ	20
1.2.1.2.2 ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΟΣΤΟΥ	22
1.2.2 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΗΣ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ;	28
1.2.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	30
1.2.3.1 ΔΙΑΤΥΠΩΘΕΙΣΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ	30
1.2.3.2 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ;	35
1.2.3.2.1 ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟΪΝΟΔΩΛΥΣΗ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	38
1.2.3.3 Η ΛΗΨΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΩΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ.	43
1.2.3.4 Η ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΑΛΚΟΟΛ ΩΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ.	49
1.2.3.5 ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ	53
1.2.4 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ	59
1.2.5 ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	64
1.2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	64
1.2.6.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	64
1.2.6.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ	66
1.2.6.2.1 ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ	66
1.2.6.2.2 ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ	68
1.2.6.2.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	69
1.2.6.2.4 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	70
1.2.7 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	71
1.2.7.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ	71
1.2.7.1.1 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ MARCUS ENNEKING ΚΑΙ MASSAM	71
1.2.7.1.2 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ SUGIOKA	72
1.2.7.1.3 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ FICAT ΚΑΙ ARLET	73
1.2.7.1.4 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ STEINBERG	74
1.2.7.1.5 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ JAPANESE INVESTIGATION COMMITTEE	75
1.2.7.1.6 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ARCO	76
1.2.7.1.7 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ PITTSBURGH	78
1.2.7.1.8 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	79
1.2.8. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ	82
1.2.8.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ ΜΕ ΔΙΑΣΩΣΤΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ	82

1.2.8.1.1 ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	82
1.2.8.1.2 ΑΠΟΣΥΜΠΙΕΣΗ ΜΕ ΤΡΥΠΑΝΙΣΜΟΥΣ	82
1.2.8.1.3 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΤΣΙΜΕΝΤΟΥ (CEMENTATION)	83
1.2.8.1.4 ΧΡΗΣΗ ΜΗ ΑΓΓΕΙΟΥΜΕΝΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ	84
1.2.8.1.5 ΧΡΗΣΗ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΑΓΓΕΙΟΥΜΕΝΗΣ ΠΕΡΟΝΗΣ	85
1.2.8.1.6 ΟΣΤΕΟΤΟΜΙΕΣ	87
1.2.8.1.7 ΧΡΗΣΗ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΟΣ ΠΟΡΩΔΟΥΣ ΡΑΒΔΟΥ ΤΑΝΤΑΛΙΟΥ	87
1.2.8.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ ΜΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΘΡΩΣΗΣ	89
1.2.8.2.1 ΗΜΙΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ	89
1.2.8.2.2 ΗΜΙΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ	89
1.2.8.2.3 ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ	89
1.2.8.3 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	90
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	93
2.1. ΣΚΟΠΟΣ	93
2.2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	94
2.3.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ - ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ	95
2.3.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	102
2.4.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	103
2.4.2. Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΤΗΣ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	106
2.4.2.1. Αποτελέσματα	108
2.4.2.2. Συζήτηση	115
2.4.3. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΝΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	118
2.4.3.1. Αποτελέσματα	119
2.4.3.2. Συζήτηση	122
2.4.4. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΠΑΛΩΝ ΕΝΤΟΠΙΣΕΩΝ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΣΤΟ ΣΚΕΛΕΤΟ	125
2.4.4.1. Αποτελέσματα	129
2.4.4.2. Συζήτηση	133
2.4.5. ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕΤΑΜΑΞΕΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΟΥ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	136
2.4.5.1. Αποτελέσματα	139
2.4.5.2. Συζήτηση	141
2.4.6. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	144
2.4.6.1. Αποτελέσματα	147
2.4.6.2. Συζήτηση.	151
2.4.7. ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΜΕ ΤΟ	

ΠΟΛΥΦΑΣΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΜΙΝΝΕΣΟΤΑ (ΜΜΡΙ)	154
2.4.7.1. Αποτελέσματα	160
2.4.7.2 Συζήτηση.	162
2.4.8 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ	164
2.4.8.1 Αποτελέσματα	169
2.4.8.2 Συζήτηση	174
2.4.9 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	178
3. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ - ABSTRACT	181
4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	184

1 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστική νέκρωση περιγράφηκε για πρώτη φορά μακροσκοπικά από τον James Paget το 1877. Αργότερα το 1888 ο Twynham περιέγραψε την οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής και τη συσχέτισε με τη νόσο των δυτών. Το 1911 οι Bomstein και Plate μελέτησαν την κλινική εικόνα της νόσου αποσυμπίεσης στους εργάτες που δούλευαν στη σήραγγα του ποταμού Έλβα και σημείωσαν 3 περιπτώσεις οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής όπου και συσχέτισαν τα κλινικά με τα απεικονιστικά ευρήματα. Στη συνέχεια ο Rhemister (1915, 1920, 1930) ήρθε να φωτίσει περισσότερο την νοσολογική αυτή οντότητα περιγράφοντας τα μικροσκοπικά ευρήματα του νεκρωμένου οστού, συνδυάζοντας τα ιστολογικά με τα απεικονιστικά ευρήματα και τέλος μελετώντας τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης γύρω από το νεκρωμένο οστό. Ο Axhausen το 1922 αναφέρει πρώτος την εμφάνιση οστεονέκρωσης σε αλκοολικούς, ενώ οι Pietrogrande και Mastromarino το 1967 παρατήρησαν την αιτιοπαθογενετική συσχέτιση μεταξύ οστεονέκρωσης και στεροειδών.

Η οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλή αποτελεί την αιτία του 10% των ολικών αρθροπλαστικών που πραγματοποιούνται ετησίως σε Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (Mankin 1992, Steinberg 1995, Vail 1995). Η επίπτωση της μη τραυματικής οστεονέκρωσης στην Ιαπωνία υπολογίζεται σε 24 νέα περιστατικά για κάθε 1.000.000 πληθυσμού το χρόνο. Από τους ασθενείς αυτούς το 30-50% έχει ιστορικό λήψης κορτικοστεροειδών, το 25-30% σημειώνει κατάχρηση οινόπνευματος, ενώ στο 20-40% η οστεονέκρωση χαρακτηρίζεται ιδιοπαθής (Jacobs 1978, Hirohita 1997). Ο όρος ιδιοπαθής οστεονέκρωση χρησιμοποιείται για να περιγράψει την αγνώστου αιτιολογίας οστεονέκρωση. Όσο η μελέτη και η διερεύνηση της νόσου προχωρά τόσο το ποσοστό της ιδιοπαθούς οστεονέκρωσης ελαττώνεται. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν δημοσιευτεί περισσότερα από 3.000 άρθρα που αφορούν την οστεονέκρωση εκ των οποίων τα πιο πολλά έχουν σαν αντικείμενό τους την αιτιολογία της. Από την ενδελεχή μελέτη της βιβλιογραφίας αντιλαμβάνεται κανείς ότι η οστεονέκρωση δεν αποτελεί νόσο του ισχίου αλλά την έκφραση μιας πολυπαραγοντικής κατάστασης που έχει τις ρίζες της στις βασικές επιστήμες. Η πολυδιάστατη φύση της αιτιολογίας της οστεονέκρωσης περιλαμβάνει ανατομικές ιδιαιτερότητες του ισχίου, διαταραχές του μηχανισμού πήξης και ινωδύλωσης, παρενέργειες από τη λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων (κορτικοστεροειδή), καθώς επίσης, παράπλευρες εκδηλώσεις άλλων νοσηρών ή φυσιολογικών καταστάσεων (νεοπλάσματα, εγκυμοσύνη), επιπτώσεις στη δράση εξωγενών παραγόντων.

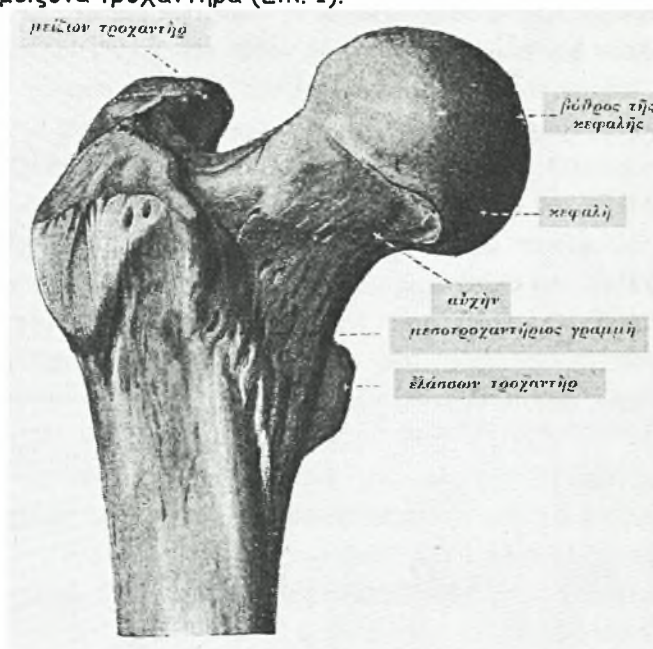
Ως εκ τούτου, η οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής δεν πρέπει να εκλαμβάνεται ως νόσος μόνο του ισχίου αλλά ως νόσος ολοκλήρου του ανθρώπινου οργανισμού και ως τοιαύτη πρέπει να διερευνάται και να αντιμετωπίζεται.

1.2 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

1.2.1 ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ

1.2.1.1 ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ

Το *μηριαίο* οστούν είναι το μακρύτερο και το ισχυρότερο του ανθρωπίνου σώματος. Το *μηριαίο* όπως και όλα τα μακρά οστά αποτελείται από διάφυση και δύο επιφύσεις. Το άνω άκρο του *μηριαίου* οστού αποτελείται από την κεφαλή, τον αυχένα, καθώς επίσης τον ελάσσονα και το μείζονα τροχαντήρα (Εικ. 1).

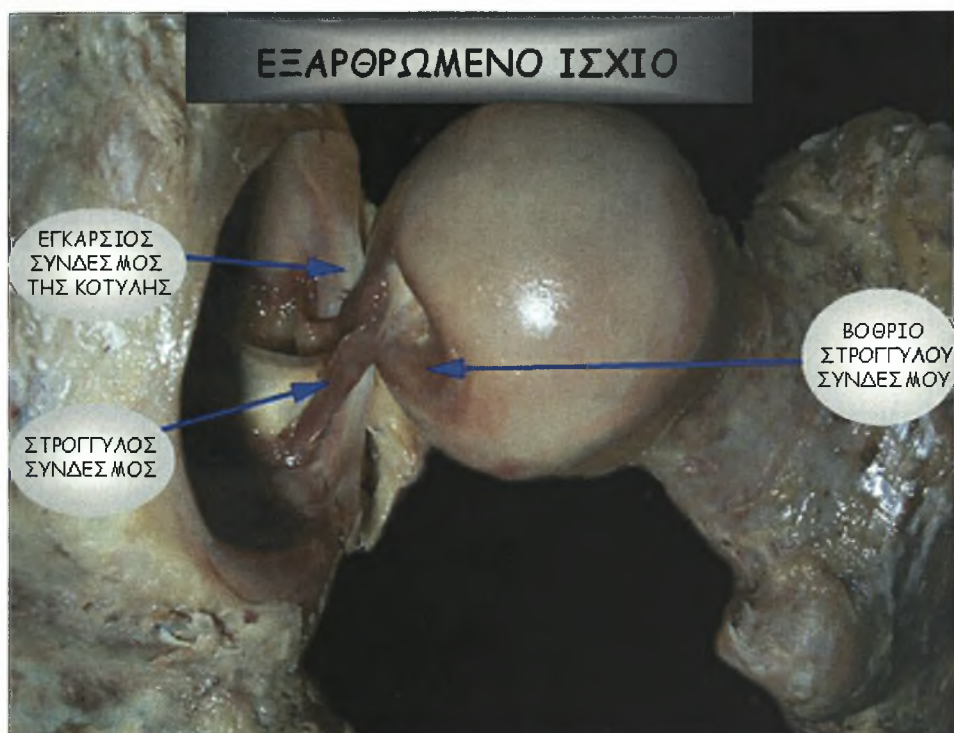


Εικ. 1. Ανατομικά μορφώματα στην πρόσθια επιφάνεια του άνω τμήματος του *μηριαίου* οστού {Γ. Σκλαβούνος 1926 (*Spalteholz*)}

Η *κεφαλή* αποτελεί τμήμα σφαίρας (με επιφάνεια μεγαλύτερη του ενός ημισφαιρίου) και καλύπτεται από αρθρικό χόνδρο. Έχει κατεύθυνση προς τα άνω, έσω και ελαφρά εμπρός. Η επιφάνειά της είναι λεία και καλύπτεται από χόνδρο εκτός από ένα ωοειδές εντύπωμα, τον βόθρο της κεφαλής (ή βοθρίο του στρογγύλου). Ο εν λόγω βόθρος εντοπίζεται λίγο πίσω και κάτω από το κέντρο της επιφάνειας της κεφαλής, και αποτελεί τη θέση πρόσφυσης του στρογγύλου συνδέσμου (Εικ. 2).

Ο *αυχέν* αποτελεί μια πεπλατυσμένη πυραμοειδή προσεκβολή του οστού που ενώνει την κεφαλή με τη διάφυση, σχηματίζοντας μια αμβλεία γωνία περίπου 125°. Στις γυναίκες, εξαιτίας του αυξημένου εύρους της πυέλου η γωνία αυτή είναι λιγότερο αμβλεία από ότι στους άνδρες. Η γωνία αυτή κατά τη γέννηση είναι μεγαλύτερη και όσο προχωρά η ανάπτυξη και η ωρίμανση του σκελετού μειώνεται. Γενικά είναι μικρότερη στα βραχύσωμα και ευρυπύελα άτομα. Επίσης, ο *αυχέν* έχει μια κλίση προς τα εμπρός, περίπου 12°-14° (*anteversion*). Στον *αυχέν* προσφύεται ο αρθρικός θύλακος. Η πρόσφυσή του κατά την πρόσθια επιφάνεια γίνεται επί της διατροχαντηρίου γραμμής, ενώ στην οπίσθια επιφάνεια του *αυχέν* η πρόσφυση γίνεται περίπου 1 cm πάνω από την διατροχαντήρια ακρολοφία. Η άνω επιφάνεια του *αυχέν* είναι βραχεία και πλατιά και

καταλήγει στο μείζονα τροχαντήρα, ενώ η κάτω επιφάνειά του είναι μακρύτερη, στενότερη, κυρτωμένη προς τα πίσω καταλήγει δε στον ελάσσονα τροχαντήρα (Εικ. 1).

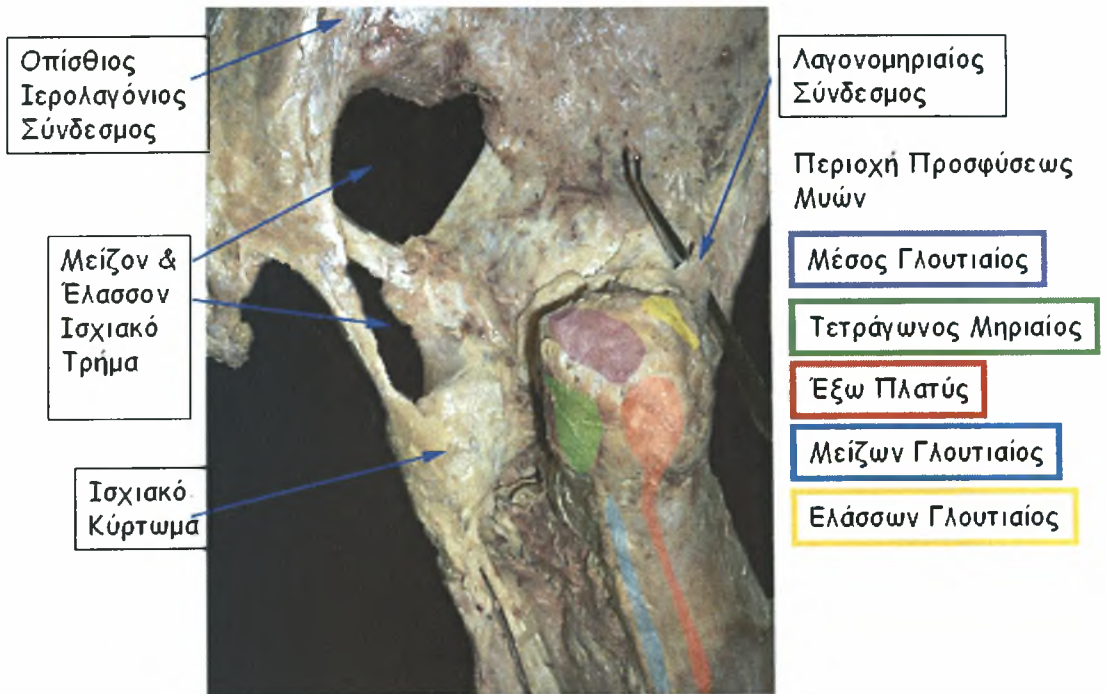


Εικ. 2. Η κεφαλή και ο αυχένας του μηριαίου οστού μετά την εξάρθρωση της μηριαίας κεφαλής. Διακρίνεται ο αρθρικός χόνδρος της εν λόγω κεφαλής

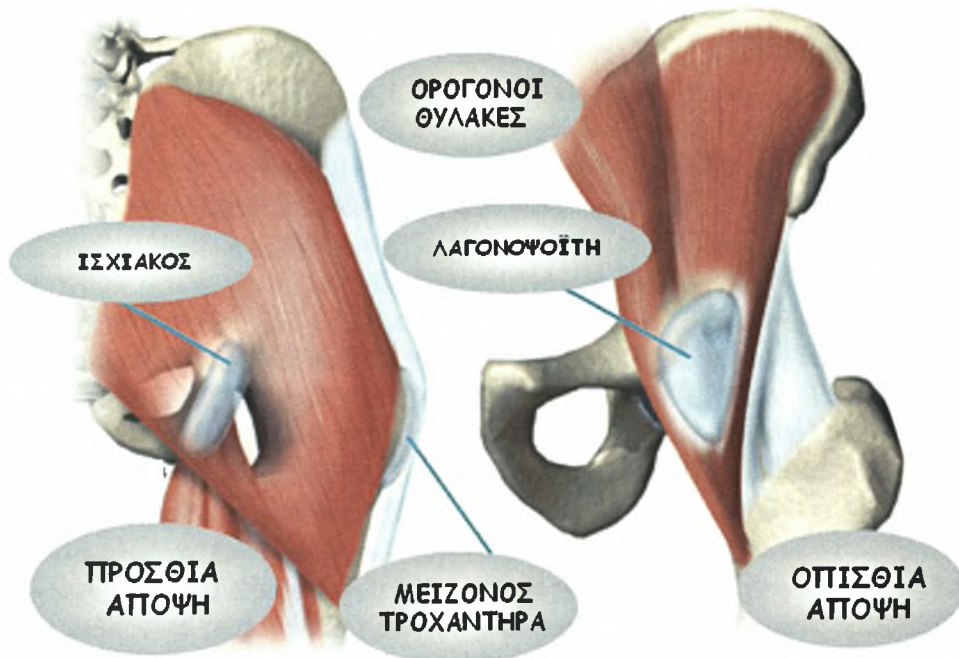
Οι τροχαντήρες, μείζων και ελάσσων, είναι ογκώματα που προσφέρουν πρόσφυση σε μυϊκές ομάδες που περιστρέφουν το μηρό γύρω από τον άξονά του.

Ο μείζων τροχαντήρας αντιπροσωπεύει ένα τετράπλευρο έπαρμα με ανώμαλη επιφάνεια στο άνω και έξω τμήμα της διάφυσης του μηριαίου (Εικ. 1). Έχει κατεύθυνση προς τα άνω και πίσω, στο δε ενήλικα η κορυφή του βρίσκεται 1 εκ. περίπου χαμηλότερα από την κεφαλή. Αποτελείται από δύο επιφάνειες. Η έξω επιφάνεια, είναι τετράπλευρη πλατειά, αδρή και κυρτή με ένα χαρακτηριστικό γραμμοειδές εντύπωμα που εκτείνεται από πίσω και άνω προς τα εμπρός και κάτω και χρησιμεύει για την πρόσφυση του τένοντα του μέσου γλουτιαίου μύος (Εικ. 3). Πάνω από αυτό το εντύπωμα συνήθως υπάρχει ένας ορογόνος θύλακος (bursa) μεταξύ του τένοντα και του οστού. Κάτω και πίσω από το διαγώνιο εντύπωμα υπάρχει μια τριγωνική λεία επιφάνεια επί της οποίας διολισθαίνει ο τένοντας του μείζονος γλουτιαίου με την παρεμβολή ενός ορογόνου θυλάκου (Εικ. 3,4). Η έσω επιφάνεια που είναι μικρότερη από την έξω, παρουσιάζει στη βάση της βαθύ κοίλωμα, το βοθρίο του τροχαντήρα για την πρόσφυση του έξω θυροειδούς μύος, ενώ επάνω και μπροστά από αυτό εντύπωμα για την πρόσφυση του έσω θυροειδούς μύος και του διδύμου μύος. Το άνω χείλος είναι ελεύθερο, παχύ και ανώμαλο φέρει δε εντύπωμα για την πρόσφυση του απιοειδούς μύος (Σκλαβούνος 1926). Το κάτω χείλος ανταποκρίνεται στη μετάπτωση του τροχαντήρα στην έξω επιφάνεια της διάφυσης του μηριαίου από όπου και εκφύεται ο έξω πλατύς μύς. Το πρόσθιο χείλος παρουσιάζει έπαρμα για την πρόσφυση του ελάσσονος γλουτιαίου μύος

(Εικ. 4). Το οπίσθιο χείλος είναι αρκετά προεξέχον, αποστρογγυλεμένο και μεταπίπτει στο οπίσθιο τμήμα του βοθρίου του μείζονος τροχαντήρα.



Εικ. 3. Οι μυϊκές προσφύσεις στην περιοχή του μείζονος τροχαντήρα.



Εικ. 4. Οι ορογόνοι θύλακοι της περιοχής του ισχίου

Ο *ελάσσων τροχαντήρας* αποτελεί ένα κωνικό έπαρμα που ποικίλει σε μέγεθος από άτομο σε άτομο και προβάλλει στο κάτω και πίσω τμήμα της βάσης του αυχένα. Από την κορυφή του ξεκινούν τρεις σαφώς αφορισμένες γραμμές. Δύο προς τα επάνω, μια έσω που συνεχεται με το κάτω όριο του αυχένα και μία προς τα έξω που συνεχεται με τη διατροχαντήρια ακρολοφία. Η προς τα κάτω γραμμή συνεχεται με τη μέση μοίρα της τραχείας γραμμής. Η κορυφή του είναι τραχεία, σε αυτήν δε προσφύεται ο μείζων ψοίτης μυς (Σκλαβούνος 1926).

Το *φύμα* του μηριαίου είναι ένα έπαρμα ποικίλου μεγέθους στη συμβολή του άνω τμήματος του αυχένα και του μείζονος τροχαντήρα. Είναι το σημείο πρόσφυσης πέντε μυών, του ελάσσονος γλουτιαίου προς τα έξω, του έξω πλατέως προς τα κάτω, και των τενόντων του έσω θυροειδούς και των δυο διδύμων προς τα πάνω.

Από το εν λόγω φύμα πορεύεται λοξά προς τα κάτω και έσω, επί της προσθίας επιφανείας η διατροχαντήρια γραμμή. Το άνω ήμισυ της γραμμής αυτής είναι τραχύ και σε αυτό προσφύεται η λαγονοκνημιαία ταινία, ενώ το κάτω ήμισυ είναι λιγότερο προέχον εκεί δε καταφύεται το άνω τμήμα του έσω πλατέως μυός. Από το μείζονα τροχαντήρα ξεκινά πορευόμενη λοξά προς τα κάτω και έσω, στην οπίσθια επιφάνεια του αυχένα η διατροχαντήρια ακρολοφία. Η άνω μοίρα της αποτελεί το οπίσθιο χείλος του μείζονα τροχαντήρα, η δε κάτω μοίρα της πορεύεται προς τα κάτω και έσω στον ελάσσονα τροχαντήρα. Στο μέσον περίπου της διατροχαντήριας ακρολοφίας υπάρχει μια πάχυνση όπου προσφύεται το άνω τμήμα του τετράγωνου μηριαίου μυός.

Αρχιτεκτονική της άνω μοίρας του μηριαίου. Γενικώς η αρχιτεκτονική κάθε οστέινης δομής διέπεται από δύο θεμελιώδεις νόμους:

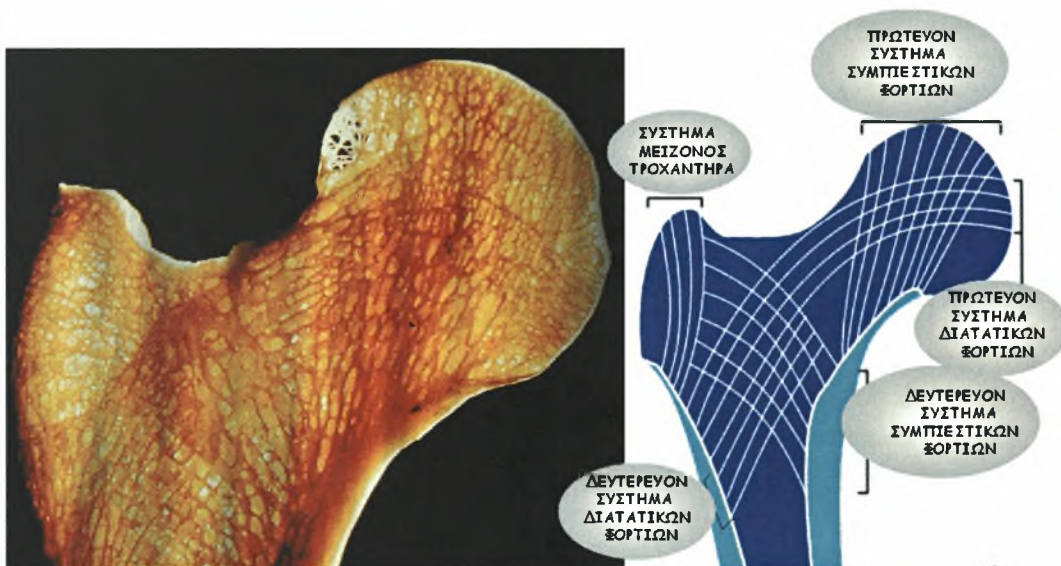
1. Η εσωτερική δομή και η εξωτερική μορφολογία κάθε οστού προσαρμόζεται στις μηχανικές συνθήκες που υπάρχουν σε κάθε σημείο αυτού.
2. Η εσωτερική αρχιτεκτονική κάθε φυσιολογικού οστού υπαγορεύεται από μαθηματικούς και μηχανικούς κανόνες ώστε να επιτυγχάνεται τη μεγίστη αντοχή με τη μικρότερη δυνατή χρήση υλικού.

Ο Koch το 1917 με μαθηματικές αναλύσεις έδειξε πως κάθε τμήμα του μηριαίου και ειδικά το εσωτερικό του είναι προσαρμοσμένο στις φορτίσεις της κεφαλής και του αυχένα. Ειδικά η κεφαλή και ο αυχέννας του μηριαίου παρουσιάζουν εξαιρετική προσαρμογή ώστε να επιτυγχάνεται η πλέον «αποδοτική και οικονομική» μεταφορά φορτίων από την κοτύλη προς το σώμα του μηριαίου και την κνήμη. Η δομή αυτή έχει ερμηνευτεί από τους θεωρητικούς μηχανικούς ως η πλέον αποδοτική. Έτσι λοιπόν οι οστεοδοκίδες διατάσσονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να αντιστοιχούν στις συνισταμένες των καταπονήσεων ώστε να επιτυγχάνεται η καλύτερη δυνατή στήριξη - μεταφορά φορτίων (αποδοτικότητα) με τη λιγότερη δυνατή μάζα οστίτη ιστού (οικονομία). Καθίσταται λοιπόν αντιληπτό ότι ο μηρός διέπεται από τους νόμους των ελατών υλικών υπό συνθήκες φόρτισης (Gray's Anatomy 2000).

Εσωτερικά το άνω τμήμα του μηριαίου αποτελείται από σπογγώδες οστόν με μια αρχιτεκτονική που σχηματίζει δύο σαφώς διακριτά συστήματα οστεοδοκίδων. Το ένα εξορμάται από την έσω μοίρα του σώματος του μηριαίου και ακτινοβολεί σαν ριπίδιο προς τα άνω και προς την απέναντι πλευρά του μηριαίου. Το δεύτερο εξορμάται από την έξω μοίρα του σώματος του μηριαίου και τοξοειδώς κατευθύνεται προς τα άνω και έσω μέχρι τον μείζονα τροχαντήρα, τον αυχένα και τη μηριαία κεφαλή. Οι οστεοδοκίδες των δύο αυτών συστημάτων διασταυρώνονται υπό γωνία 90°.

1. Έσω σύστημα οστεοδοκίδων (συμπίεστικών δυνάμεων). Αντιστοιχεί σε περιοχή συμπαγών δοκίδων της έσω μοίρας της συμβολής του σώματος με την κεφαλή. Οι οστεοδοκίδες καθίστανται βαθμιαία λεπτότερες και τελικά φθάνουν έως την αρθρική επιφάνεια της κεφαλής. Στο ύψος περίπου του ελάσσονος τροχαντήρα οι δοκίδες αρχίζουν να ακτινοβολούν από τον έσω φλοιό καμπυλωτά προς την αντίθετη κατεύθυνση σχηματίζοντας δύο σαφώς καθορισμένα συστήματα: ένα κάτω ή δευτερεύον και ένα άνω ή πρωτεύον σύστημα.

1α. Το δευτερεύον σύστημα. Οι οστεοδοκίδες ξεκινούν από τον ελάσσονα τροχαντήρα και πορεύονται προς την αντίθετη κατεύθυνση καμπηλωτά υπό γωνία περίπου 45°. Οι δοκίδες του κατωτέρου τμήματος του ριπιδίου αυτού φθάνουν μέχρι τον μείζονα τροχαντήρα. Οι δοκίδες του ανωτέρου τμήματος του ριπιδίου ακολουθούν πορεία πιο κατακόρυφη και φθάνουν έως την κάτω μοίρα του αυχένα. Οι οστεοδοκίδες του συστήματος αυτού είναι λεπτές και αραιές. Καθώς γεφυρώνουν την έσω και την έξω επιφάνεια του οστού διασταυρώνονται κάθετα με το σύστημα των δοκίδων που εξορμάται από την έξω επιφάνεια του σώματος του μηριαίου (Εικ. 5).



Εικ. 5. Απεικόνιση του πρωτεύοντος και δευτερεύοντος συστήματος οστεοδοκίδων του ισχίου

1β. Το πρωτεύον σύστημα: αυτή η ομάδα οστεοδοκίδων εξορμάται από την έσω μοίρα του σώματος του μηριαίου οστού, ακριβώς πάνω από το δευτερεύον και κατευθύνεται προς τα άνω με ελαφρώς καμπυλωτή πορεία έως την αρθρική επιφάνεια της κεφαλής του μηριαίου. Οι οστεοδοκίδες αυτού του συστήματος είναι πυκνά διατεταγμένες και αποτελούν τις παχύτερες που υπάρχουν στο ανώτερο μηριαίο. Ουσιαστικά αντιπροσωπεύουν μια επέκταση του άξονα του μηριαίου για να συναντήσουν υπό ορθή γωνία την αρθρική επιφάνεια. Δεν παρουσιάζουν καμία μεταβολή στην πορεία τους καθώς διασχίζουν την επιφυσιακή πλάκα. Τέλος και αυτές οι οστεοδοκίδες σχηματίζουν γωνία 90° με εκείνες που εξορμώνται από την έξω επιφάνεια του σώματος του μηριαίου οστού (Εικ. 5).

Το πρωτεύον και το δευτερεύον σύστημα οστεοδοκίδων, συμπίεστικών δυνάμεων, ανταποκρίνεται στη θέση και την καμπυλότητα των γραμμών των μεγίστων συμπίεστικών φορτίων που ασκούνται στην μηριαία κεφαλή.

2. Το έξω σύστημα οστεοδοκίδων (διατμητικών δυνάμεων). Αντιπροσωπεύει περιοχή συμπαγών οστεοδοκίδων στην άνω έξω μοίρα του μηριαίου στο ύψος του μείζονος τροχαντήρα οι οποίες βαθμιαία μειώνονται σε πάχος. Ξεκινώντας από ένα σημείο εντοπιζόμενο περίπου 2,5 εκ. υπό το κάτω όριο του μείζονος τροχαντήρα, πολυάριθμες λεπτές οστεοδοκίδες ακτινοβολούν προς τα πάνω στον άξονα του σώματος του μηριαίου οστού. Οι οστεοδοκίδες αυτές σχηματίζουν τρία ευδιάκριτα συστήματα (Εικ 5).

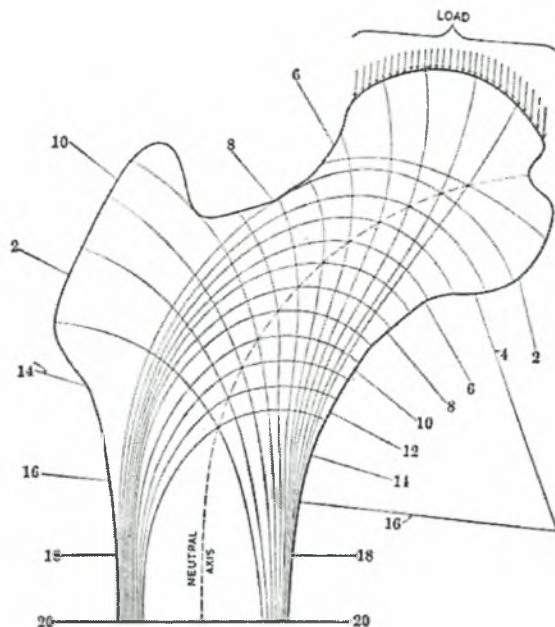
2α. Σύστημα του μείζονος τροχαντήρα. Οι οστεοδοκίδες αυτές ξεκινούν ακριβώς υπό τον μείζονα τροχαντήρα σαν λεπτές και κυρτές γραμμές που διασχίζουν τη γραμμή του μείζονα τροχαντήρα και καταλήγουν στην άνω επιφάνειά του (Εικ. 5). Μερικές από αυτές τις γραμμές - δοκίδες είναι αρκετά ασαφείς. Οι δοκίδες αυτές τέμνονται με τις δοκίδες του δευτερεύοντος συστήματος συμπίεστικών δυνάμεων. Το σύστημα αυτό δέχεται λίγα φορτία όπως αυτό διαπιστώνεται από το μικρό πάχος των οστεοδοκίδων.

2β. Πρωτεύον σύστημα διατμητικών δυνάμεων. Οι οστεοδοκίδες του ξεκινούν ακριβώς κάτω από το προηγούμενο σύστημα (2 α) και κυρτώνονται προς τα άνω και έσω πορευόμενες σχεδόν παράλληλα προς τον αυχένα για να καταλήξουν στην έσω μοίρα της μηριαίας κεφαλής. Οι δοκίδες αυτές είναι λεπτότερες και έχουν σχετικά αραιότερη διάταξη σε σχέση με εκείνες του πρωτεύοντος συστήματος συμπίεστικών δυνάμεων 1β. Οι οστεοδοκίδες του συστήματος αυτού διασταυρώνονται με εκείνες των συστημάτων 1α και 2β υπό γωνία 90° (Εικ. 5). Η ομάδα αυτή των δοκίδων είναι η σπουδαιότερη του συστήματος διατμητικών δυνάμεων καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό των διατμητικών φορτίων διέρχεται από αυτή.

2γ. Δευτερεύον σύστημα διατμητικών δυνάμεων. Οι οστεοδοκίδες αυτές ξεκινούν από επίπεδο χαμηλότερο εκείνων των προηγούμενων συστημάτων και κάμπτονται κατευθυνόμενες προς τα άνω και έξω για να καταλήξουν στη μέση γραμμή του μηριαίου οστού, ενώ πολύ λίγες φθάνουν έως τον έσω φλοιό του αυχένα. Με τις οστεοδοκίδες του δευτερεύοντος συστήματος συμπίεστικών δυνάμεων διασταυρώνονται υπό ορθή γωνία (Εικ 5).

Γενικώς οι οστεοδοκίδες του συστήματος διατμητικών δυνάμεων παρουσιάζουν λεπτοφυέστερη κατασκευή σε σχέση με τις δοκίδες του συστήματος συμπίεστικών δυνάμεων της αντίστοιχης περιοχής. Το γεγονός αυτό συμβαίνει διότι τα συμπίεστικά φορτία είναι πολύ μεγαλύτερα από τα διατμητικά φορτία που ασκούνται στη συγκεκριμένη περιοχή. Αυτό είναι αποτέλεσμα της γνωστής αρχής της μηχανικής, ότι ο αμεσότερος τρόπος της διαβίβασης φορτίων είναι επί της κατευθύνσεως κατά την οποία ασκείται η πίεση (Εικ. 6).

Οι δυνάμεις ροπής που αναπτύσσονται στο ισχίο κατά την απαγωγή για τους μεν άνδρες είναι $10 + (0,86 \times \text{το σωματικό βάρος})$, για τις δε γυναίκες είναι $9,4 + (0,97 \times \text{το σωματικό βάρος})$. Στην όρθια στάση με την πύελο σε οριζόντια θέση οι εν λόγω δυνάμεις είναι $2,4-2,6 \times \text{το σωματικό βάρος}$ (F.A. Chandler 1949). Η περιοχή της μηριαίας κεφαλής που δέχεται το μεγαλύτερο μέρος αυτών των φορτίων είναι το άνω, πρόσθιο τεταρτημόριό της.

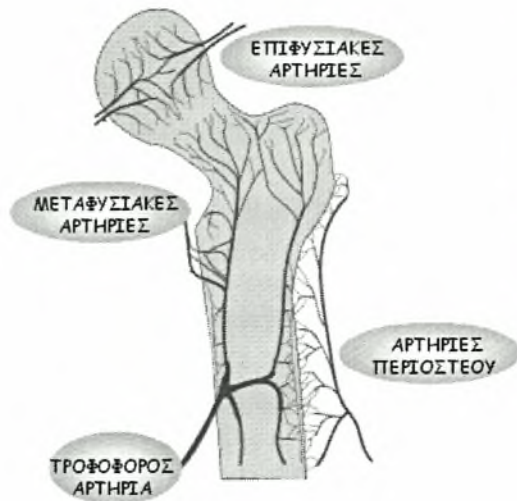


Εικ. 6. Σχηματική απεικόνιση των γραμμών που ακολουθούν τα φορτία στο άνω τμήμα του μηριαίου. Η απεικόνιση είναι βασισμένη σε μαθηματικές αναλύσεις για το δεξιό μηριαίο. Είναι το αποτέλεσμα του συνδυασμού των δυνάμεων που ασκείται σε κάθε τμήμα του μηριαίου. (Gray's Anatomy 2000)

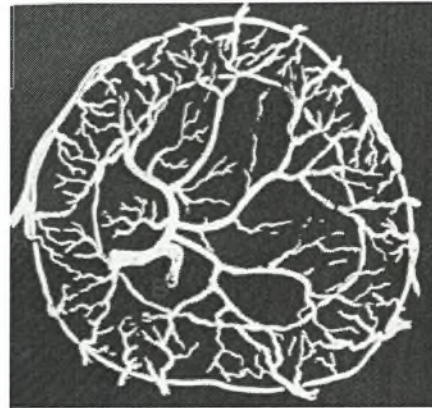
1.2.1.2. ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ

1.2.1.2.1 ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΜΑΚΡΩΝ ΟΣΤΩΝ

Τα οστά ανεξαρτήτως θέσεως, αποτελούν όργανα εξαιρετικώς αγγειοβριθή, παρουσιάζουν δε, ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ενδοστικής κυκλοφορίας (Laroche 2002). Το οστόν ως όργανο έχει πολλαπλή άρδευση και παροχέτευση αίματος (Johnson 2004). Τα μακρά οστά αρδεύονται από τέσσερις πηγές: α) την τροφοφόρο αρτηρία, β) τις αρτηρίες του περισστέου, γ) τις μεταφυσιακές αρτηρίες και δ) τις επίφυσιακές αρτηρίες (Εικ.7). Οι τροφοφόρες, μεταφυσιακές και επίφυσιακές αρτηρίες εισέρχονται στο οστόν μέσω τρημάτων, εν συνεχεία διακλαδίζονται και αναστομώνονται για να αρδεύσουν το οστόν με αίμα, το οποίο ρέει με φυγόκεντρη κατεύθυνση (από μέσα προς τα έξω). Οι αρτηρίες του περισστέου δημιουργούν ένα λεπτό δίκτυο αρτηριδίων επί του οστού και το αρδεύουν με κεντρομόλα κατεύθυνση (Εικ.8). Γενικώς, τα μακρά οστά διαθέτουν διπλή αιμάτωση (φυγόκεντρη και κεντρομόλα) εκτός από την περιοχή της επίφυσης όπου η αιμάτωση είναι μόνον φυγόκεντρη εξαιτίας του γεγονότος ότι το ελεύθερο άκρο τους - αρθρική επιφάνεια, δεν καλύπτεται από αγγειοβριθές περίοστεο αλλά από ανάγγειο αρθρικό χόνδρο (Gray's 2000). Για το λόγο αυτό λοιπόν η επίφυση και η αρθρική επιφάνεια αποτελούν περιοχές επιρρεπείς σε διαταραχές της αιματώσεως των (Gelberman 1986).



Εικ.7. Αρτηριακή άρδευση της άνω μοίρας του μηριαίου.



Εικ.8. Αγγεία διατομής μακρού αυλοφόρου οστού Α: το κεντρομόλο δίκτυο των αρτηριών του περιosteού Β: το φυγόκεντρο δίκτυο των αρτηριών του ενδοστέου. (Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N Engl J Med. 1992 May 28;326(22):1473-9)

α) η τροφοφόρος αρτηρία αρδεύει τον φλοιό και τον μυελό της διάφυσης. Αποτελεί την μεγαλύτερη αρτηρία κάθε οστού. Το μηριαίο οστού διαθέτει δύο τροφοφόρες αρτηρίες. Οι τροφοφόρες αρτηρίες διαλαύνουν τον φλοιό υπό οξεία γωνία, πριν δε την είσοδό τους στο οστούν δίνουν μόνο λίγους κλάδους στο περίosteο και στους πέριξ μύς. Στον αυλό του μηριαίου διακλαδίζονται σε ανιόντες και κατιόντες κλάδους που φτάνουν μέχρι τις μεταφύσεις (Εικ. 7). Οι κύριοι αυτοί κλάδοι διακλαδίζονται με τη σειρά τους σε ένα πλούσιο δίκτυο εγκάρσιων αρτηριών, που διακρίνονται σε τρεις τύπους:

- τους βραχείς που διελαύνουν το έσω 1/3 του φλοιού
- τους παλίνδρομους που διελαύνουν το έσω 1/4 του φλοιού και επανέρχονται στον μυελώδη αυλό
- τους διατιτραίνοντες που διελαύνουν ολόκληρο το πάχος του φλοιού και αναστομώνονται με τα αγγεία του περιosteού.

β,γ) οι μεταφυσιακές και οι επιφυσιακές αρτηρίες αρδεύουν το φλοιό και το μυελό της μετάφυσης. Οι εν λόγω αρτηρίες είναι μικρότερες και περισσότερες από τις τροφικές αρτηρίες, σχηματίζουν δε πυκνό αγγειακό δίκτυο στη μετάφυση και στην επίφυση μέχρι την περιοχή την ευρισκόμενη αμέσως κάτωθεν τις αρθρικής επιφάνειας (Gray's Anatomy 2000).

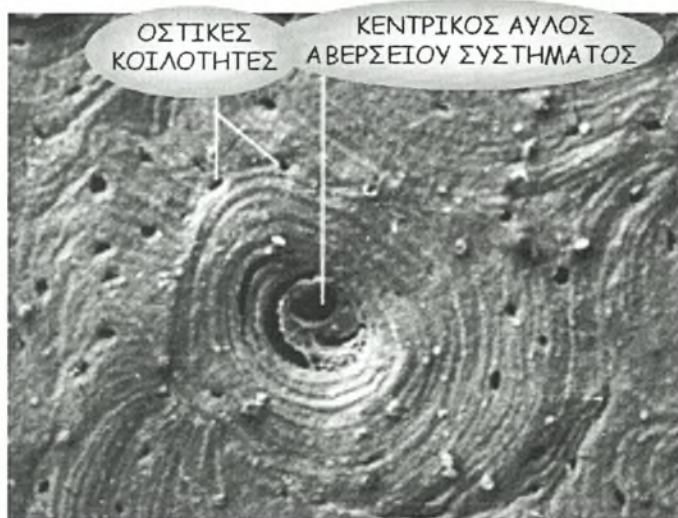
δ) οι αρτηρίες του περιosteού. Το περίosteο είναι αγγειοβριθές «όργανο» στο οποίο αναπτύσσεται πυκνό δίκτυο μικρών αρτηριολίων και τριχοειδών. Τα αρτηριόλια αυτά όμως δεν διελαύνουν όλο το μήκος του φλοιού παρά μόνον σε περιπτώσεις διαταραχής - ανεπάρκειας των άλλων αγγειακών συστημάτων (Johnson 2004).

Επίσης περιπτώσεις αγγειακών διαταραχών είναι δυνατόν να αναπτυχθούν μεγάλες αναστομώσεις μεταξύ των τεσσάρων αγγειακών συστημάτων, γεγονός που υπό φυσιολογικές συνθήκες παρατηρείται σε πολύ περιοσμένη έκταση. Καθίσταται λοιπόν αντιληπτό ότι εντός του οστού υπάρχουν δύο συστήματα μικροκυκλοφορίας: α) του μυελού των οστών και β) του φλοιού.

α) το σύστημα μικροκυκλοφορίας του μυελού εντοπίζεται στη διάφυση και στην περιφέρεια του μυελώδους αυλού. Χορηγεί κλάδους που συγκλίνουν προς το κέντρο του μυελού των οστών. Ο μυελώδης αυλός στη μετάφυση και η επίφυση πληρούνται από σπογγώδες οστόν που αποτελείται από οστεοδοκίδες με οκταεδρική διάταξη (Gray's Anatomy 2000). Από τις οστεοδοκίδες αυτές μόνο οι μεγαλύτερες φέρουν τριχοειδές αγγείο στο μέσο τους ενώ οι υπόλοιπες τρέφονται με διάχυση ουσιών από παρακείμενα αγγεία.

β) το σύστημα μικροκυκλοφορίας του φλοιού αποτελείται κυρίως από το φυγόκεντρο σύστημα των τροφικών, μεταφυσιακών και επιφυσιακών αρτηριών. Το δίκτυο αυτό μεταπίπτει στα φλοιώδη τριχοειδή που βρίσκονται στον κεντρικό αυλό των Αβερσειών συστημάτων (Εικ. 9). Τα τριχοειδή αυτά είναι μακρά (μήκους περίπου 2 εκ.) και πορεύονται τόσο επιμήκως (παράλληλα με τον άξονα του οστού), όσο και εγκαρσίως (από το ενδόστεο προς το περιόστεο) (Johnson 2004).

Η φλεβική παροχέυση ενός μακρού οστού επιτελείται κυρίως μέσω των τροφοφόρων, των μεταφυσιακών και επιφυσιακών φλεβών. Οι επιφυσιακές και οι μεταφυσιακές φλέβες υπερτερούν σε αριθμό. Τα κολποειδή του μυελού συμβάλλουν στον κεντρικό φλεβώδη κόλπο που εντοπίζεται στο κέντρο του μυελού των οστών, αυτός δε με τη σειρά του παροχετεύει στη τροφοφόρο φλέβα. Τέλος ένα μέρος της φλεβικής παροχέυσης του φλοιού γίνεται μέσω των φλεβών του περιόστεου.



Εικ. 9. Αβέρσειο σύστημα με τον αβέρσειο πόρο και το τριχοειδή αγγείο.

1.2.1.2.2 ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΟΣΤΟΥ

Η κύρια αρτηρία του κάτω άκρου είναι η *μηριαία αρτηρία*, κλάδος της έξω λαγονίου αρτηρίας. Αυτή εκτείνεται από τον βουβωνικό σύνδεσμο έως την ιγνυακή χώρα όπου διακλαδίζεται σε πρόσθια και οπίσθια κνημιαία αρτηρία.

Η *εν τω βάθει μηριαία αρτηρία* είναι κλάδος της μηριαίας αρτηρίας. Εκφύεται περίπου 3,5 εκ. κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου. Πορεύεται από πάνω προς τα κάτω μεταξύ του κτενίτη μύος και του μακρού προσαγωγού, του μακρού και του βραχέως προσαγωγού, του μακρού και του μείζονος προσαγωγού για να καταλήξει στις

διατιτρώσες αρτηρίες για τον μέγα προσαγωγό μυ. Κλάδοι της είναι η έξω και η έσω περισπώμενη μηριαία αρτηρία, οι τρεις διατιτρώσες, μυϊκοί κλάδοι και η κατιούσα αρτηρία του γόνατος.

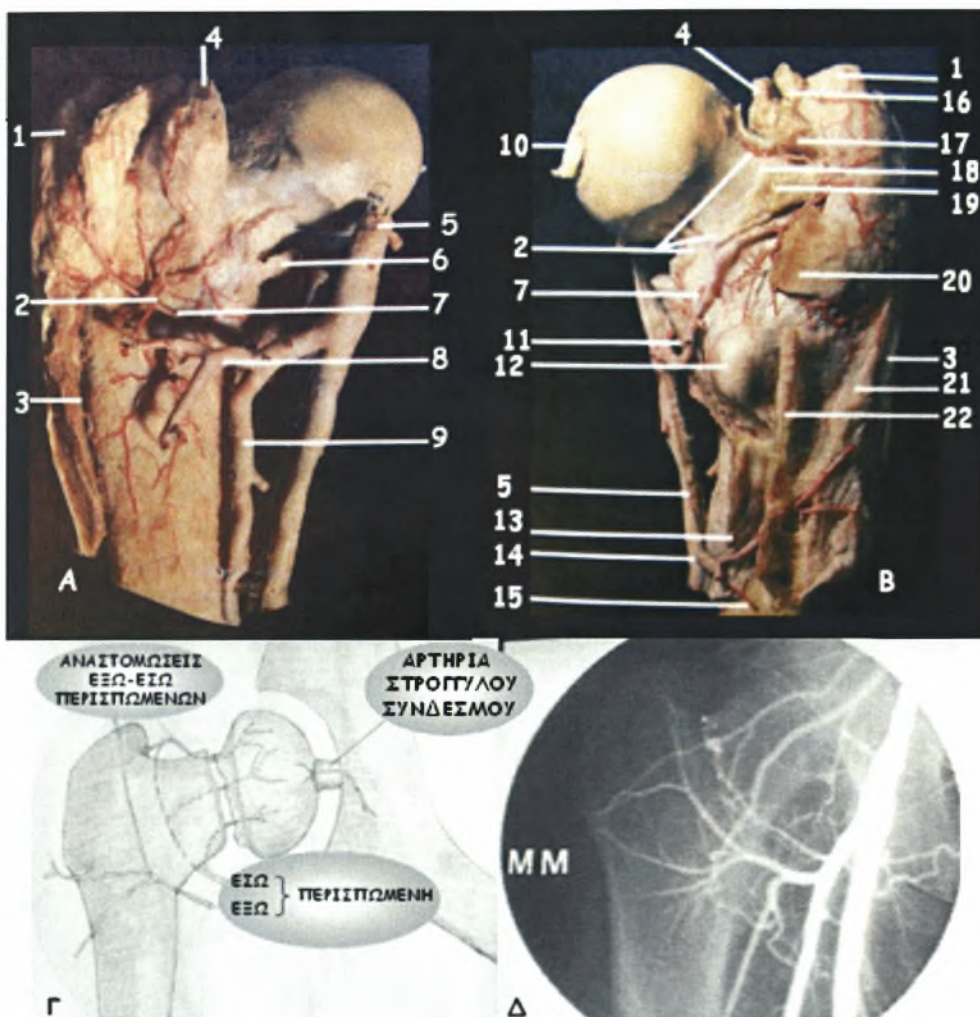
Η *έξω περισπώμενη μηριαία αρτηρία* (Εικ.10) εκφύεται από την εν τω βάθει μηριαία (σπάνια από τη μηριαία) και πορεύεται πίσω από τον ραπτικό και τον ορθό μηριαίο μυ. Εκεί χορηγεί τρεις κλάδους τον ανιόντα, τον εγκάρσιο και τον κατιόντα. Ο ανιών κλάδος πορεύεται επί της διατροχαντηρίου γραμμής υπό τον τείνοντα την πλατεία περιτονία μυ. Στην έξω μοίρα του ισχίου ο εν λόγω κλάδος αναστομώνεται με την άνω γλουτιαία αρτηρία και την εν τω βάθει περισπώμενη λαγόνια αρτηρία. Ο ανιών κλάδος αρδεύει την περιοχή του μείζονος τροχαντήρα και συμμετέχει στον σχηματισμό του αναστομωτικού δακτυλίου γύρω από τον αυχένα του μηριαίου οστού μαζί με κλάδους της έσω περισπώμενης που αρδεύουν τον αυχένα και την κεφαλή. Ο κατιών κλάδος (που μερικές φορές εκφύεται από τη μηριαία ή την εν τω βάθει μηριαία αρτηρία) πορεύεται πίσω από τον ορθό μηριαίο μυ στο πρόσθιο χείλος του έξω πλατέος μυός, τους οποίους και αρδεύει.

Ο εγκάρσιος κλάδος είναι ο μικρότερος πορεύεται μπροστά από το μέσο πλατύ διαπερνά τον έξω πλατύ και καταλήγει γύρω από το μηριαίο στην περιοχή που βρίσκεται κάτωθεν του μείζονος τροχαντήρα. Αναστομώνεται με την έσω περισπώμενη αρτηρία, την κάτω γλουτιαία και την πρώτη διατιτρώσα αρτηρία, σχηματίζοντας την χιαστή αναστόμωση. Η εν λόγω αναστόμωση αποτελεί αρτηριακή εποκοινωνία ανάμεσα στην πρώτη διατιτρώσα, την κάτω γλουτιαία και κλάδους της έσω και έξω περισπώμενης αρτηρίας, βρίσκεται δε, στην περιοχή του ελάσσονος τροχαντήρα (Gray's Anatomy 2000, Johnson 2004).

Η *έσω περισπώμενη αρτηρία* (Εικ. 11) πιο συχνά εκφύεται από την εν τω βάθει μηριαία αρτηρία (ενίοτε όμως από την μηριαία αρτηρία). Αρδεύει τους προσαγωγούς και στη συνέχεια πορεύεται έσω και γύρω από το ισχίο ανάμεσα στον κτενίτη και τον μείζονα ψοίτη, τον έξω θυροειδή και τον βραχύ προσαγωγό, τον τετράγωνο και τον μέγα προσαγωγό. Αποτελεί την κύρια αρτηρία άρδευσης της μηριαίας κεφαλής και χορηγεί πέντε κλάδους (Gautier 2000):

1. τον *επιπολής κλάδο* που πορεύεται ανάμεσα στον κτενίτη και τον μακρό προσαγωγό.
2. τον *ανιόντα*, που πορεύεται λοξά προς τα άνω και επί του τένοντα του έξω θυροειδή και μπροστά από τον τετράγωνο μηριαίο στο βοθρίο του τροχαντήρα. Εκεί αναστομώνεται με τη γλουτιαία αρτηρία και την έξω περισπώμενη. Αρδρεύει τον έξω θυροειδή, καθώς επίσης τον βραχύ και τον μέγα προσαγωγό.
3. τον *κλάδο της κοτύλης* που εκφύεται από την έσω περισπώμενη στο άνω χείλος του βραχέος προσαγωγού. Εισέρχεται στο ισχίο κάτω από τον εγκάρσιο σύνδεσμο της κοτύλης μαζί με κλάδο της θυροειδούς αρτηρίας που προορίζεται για την κοτύλη. Αρδεύει το λιπώδη ιστό στο βοθρίο της κοτύλης και φτάνει στην κεφαλή του μηριαίου μέσω του στρογγύλου συνδέσμου (Εικ. 2) (Wheeless' 2005). Τα αγγεία του στρογγύλου συνδέσμου παρουσιάζουν τις εξής τέσσερις παραλλαγές: α) απουσιάζουν, β) υπάρχουν πολλά και μικρά, γ) είναι εκφυλισμένα και δ) είναι φυσιολογικά και με διάμετρο από 0.4-4 mm (F.A. Chandler 1949)
4. τον *κατιόντα* που πορεύεται ανάμεσα στον τετράγωνο μηριαίο και τον μέγα προσαγωγό μυ και

5. τον εν τω βάθει που αποτελεί τον σπουδαιότερο κλάδο της έσω περισπώμενης και αρδεύει την κεφαλή του μηριαίου (Εικ. 11).
 Τόσο η έσω όσο και η έξω περισπώμενη αρτηρία του μηρού αναστομώνονται με κλάδους της άνω και της κάτω γλουτιαίας αρτηρίας (F.A. Chandler 1949).

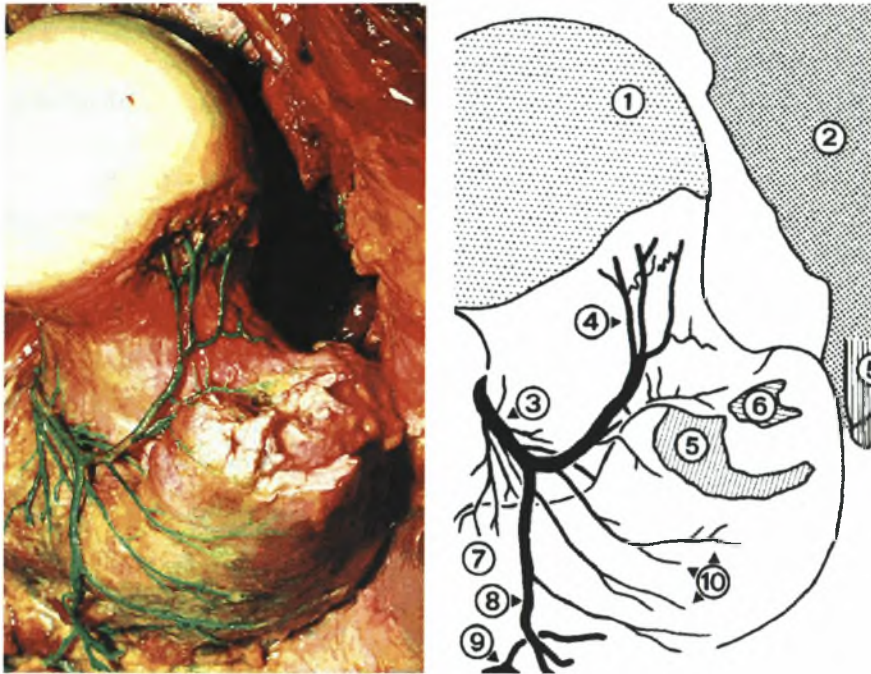


Εικ. 10. Απεικόνιση των περισπώμενων αγγείων του ισχίου σε ανατομικό παρασκεύασμα μετά από ενδαγγειακή έγχυση Latex. Α: πρόσθια Β: οπίσθια άποψη Γ: Σχηματική αναπαράσταση, Δ: Εκλεκτική αγγειογραφία μηριαίας αρτηρίας.

1. ΜΕΣΟΣ ΓΛΟΥΤΙΑΙΟΣ
2. ΑΝΙΟΝΤΕΣ ΜΕΤΑΦΥΣΙΑΚΟΙ ΚΛΑΔΟΙ
3. ΕΞΩ ΠΛΑΤΥΣ
4. ΛΑΓΟΝΟΜΗΡΙΑΙΟΣ ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ
5. ΜΗΡΙΑΙΑ ΑΡΤ.
6. ΑΡΘΡ. ΘΥΛΑΚΟΣ
7. ΑΡΤ. ΔΑΚΤΥΛΙΟΣ ΑΥΧΕΝΑ
8. ΕΞΩ ΠΕΡΙΣΠΩΜΕΝΗ
9. ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΜΗΡΙΑΙΑ ΑΡΤΗΡΙΑ
10. ΣΤΡΟΓΓΥΛΟΣ ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ

11. ΕΣΩ ΠΕΡΙΣΠΩΜΕΝΗ
12. ΕΛΑΣ. ΤΡΟΧΑΝΘΗΡΑΣ
13. ΒΡ. ΠΡΟΣΑΓΓΩΓΟΣ
14. ΔΙΑΤΙΤΡΩΣΑ ΑΡΤ
15. ΑΝΩ ΤΡΟΦΙΚΗ ΑΡΤ
16. ΠΥΡΑΜΟΕΙΔΗΣ
17. ΕΣΩ ΘΥΡΟΕΙΔΗΣ
18. ΚΥΚΛΙΚΗ ΖΩΝΗ
19. ΕΞΩ ΘΥΡΟΕΙΔΗΣ
20. ΤΕΤΡΑΓΩΝΟΣ ΜΗΡΙΑΙΟΣ
21. ΜΕΙΖ. ΓΛΟΥΤΙΑΙΟΣ
22. Μ. ΠΡΟΣΑΓΓΩΓΟΣ

(Α,Β: Crock HV. Clin Orthop Relat Res. 1980 Oct; (152):17-27. Γ,Δ: Wheelless' 1996-2005)

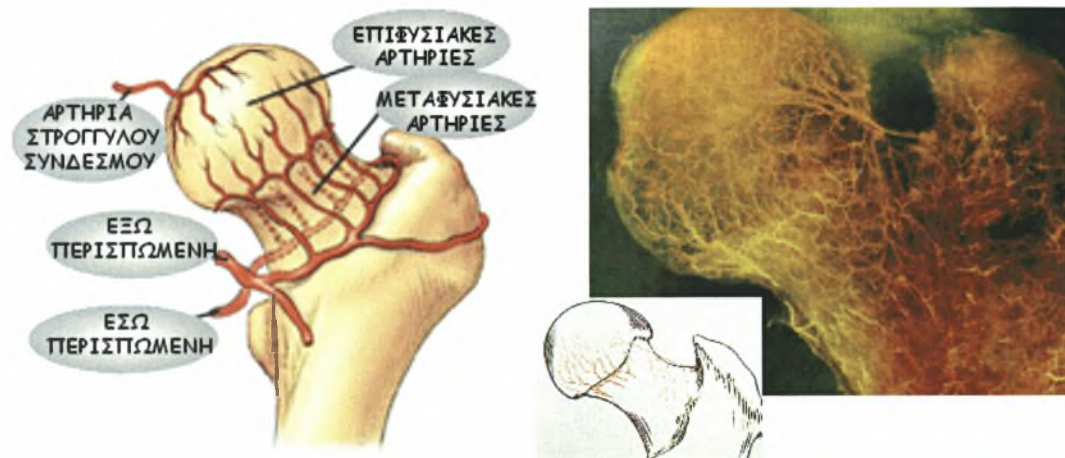


Εικ. 11. Αριστερά φαίνονται οι τελικοί κλάδοι της έσω περισπώμενης αρτηρίας κατά την είσοδό τους στο οστόν (δεξιό ισχίο οπισθία άνω άποψη). Οι τελικοί εντός του θυλάκου (ο οποίος έχει αφαιρεθεί) κλάδοι εντοπίζονται στην οπισθία άνω μοίρα της κεφαλής και εισέρχονται στο οστόν 2-4 mm επί τα εκτός του ορίου οστού - χόνδρου. Στο σχήμα (δεξιά): 1) κεφαλή του μηριαίου, 2) μέσος γλουτιαίος μυς, 3) εν τω βάθει κλάδος της έσω περισπώμενης αρτηρίας, 4) τελικοί κλάδοι εντός του αρθρικού θυλάκου, 5) πρόσφυση και τένοντας του μέσου γλουτιαίου, 6) πρόσφυση του τένοντα του απιοειδούς, 7) ελάσσων τροχαντήρας, 8) κλάδος του τροχαντήρα, 9) κλάδος της 1^{ης} διατιτρώσας αρτηρίας, 10) κλάδοι του τροχαντήρα. (Gautier et.al. J Bone Joint Surg Br. 2000 Jul;82(5):679-83).

Οι διατιτρώσες αρτηρίες είναι συνήθως τρεις, και ονομάζονται 1^η, 2^η, 3^η διατιτρώσα αρτηρία. Διαπερνούν τον μέγα προσαγωγό για να φτάσουν στην πίσω μοίρα του μηρού. Η πρώτη εκφύεται πάνω από τον βραχύ προσαγωγό, η δεύτερη μπροστά από αυτόν και η τρίτη αμέσως κάτω. Η πρώτη αρδεύει την έσω και την έξω περισπώμενη αρτηρία. Η δεύτερη που είναι και η μεγαλύτερη χορηγεί τον ανιόντα και τον κατιόντα κλάδο που αναστομώνονται αντίστοιχα με την πρώτη και την τρίτη. Συνήθως χορηγεί και την τροφοφόρο αρτηρία του μηριαίου αν αυτή είναι μονήρης, ενώ αν υπάρχουν δύο, η μία εκφύεται από την πρώτη και η ετέρα από την τρίτη. Η τρίτη αναστομώνεται με την πρώτη και τη δεύτερη και συνεχίζει με κατιούσα πορεία ως εν των βάθει μηριαία.

Ο αγγειακός δακτύλιος της μηριαίας κεφαλής, σχηματίζεται από την αναστόμωση (στο οπίσθιο και άνω τμήμα της βάσης του αυχένα) κλάδων της έξω και της έσω περισπώμενης αρτηρίας. Η έσω περισπώμενη αρτηρία συμμετέχει στο οπίσθιο τμήμα του δακτυλίου, ενώ η έξω περισπώμενη στο πρόσθιο. Βρίσκεται γύρω από τον αυχένα και στην πρόσφυση του αρθρικού θυλάκου παραμένοντας όμως, σε όλο το μήκος του εξωθυλακική δομή (Εικ. 12) (Crock 1980). Η μηριαία κεφαλή αποτελεί εξ' ολοκλήρου μια ενδοθυλακική δομή. Αρτηρίες εκφυόμενες από τον αγγειακό δακτύλιο, διαπερνούν το

θύλακο, στο όριο της διατροχαντηρίου γραμμής, και πορεύονται προς τα άνω κατά μήκος του αυχένα υπό τον αρθρικό υμένα (Crock 1980). Για αυτόν τον λόγο οι εν λόγω αρτηρίες είναι ιδιαίτερες εύτρωτες σε περιπτώσεις κακώσεων, ιδιαίτερες υποκεφαλικών καταγμάτων. Οι αρτηρίες αυτές διακλαδίζονται σε πολλές μικρότερες, μεταφυσιακές που αιματώνουν τον αυχένα και σε επιφυσιακές που αιματώνουν την κεφαλή και εισέρχονται στο οστόν από τη μη αρθρική - χόνδρινη μοίρα της κεφαλής (Εικ. 9, 11, 12).



Εικ.12. Αγγείωση του ισχίου. Αριστερά: διακρίνεται ο αρτηριακός δακτύλιος στη βάση του αυχένα, από τον οποίο εκφύονται οι μεταφυσιακές αρτηρίες. Αυτές με τη σειρά τους σχηματίζουν δεύτερο δακτύλιο στο όριο του αρθρικού χόνδρου της κεφαλής και χορηγούν τις επιφυσιακές αρτηρίες. Δεξιά: μετωπιαία διατομή στη μεσότητα της μηριαίας κεφαλής και του αυχένα. Διακρίνονται τα μεταφυσιακά και επιφυσιακά αγγεία. Σχηματική απεικόνιση της έξω μεταφυσιακής και επιφυσιακής αρτηρίας και του δακτυλίου των επιφυσιακών αρτηριών στο όριο του αρθρικού χόνδρου. (Crock HV. An atlas of the arterial supply of the head and neck of the femur in man.. Clin Orthop Relat Res. 1980 Oct;(152):17-27)

Η αιμάτωση του ισχίου επιτελείται από τρεις κύριες ομάδες:

1. έναν εξωθυλακικό αρτηριακό δακτύλιο που εντοπίζεται στη βάση του αυχένα,
2. τους ανιόντες κλάδους του αυχένα (εκφύονται από τον αρτηριακό δακτύλιο της επιφάνειας αυτού)
3. την αρτηρία του στρογγύλου συνδέσμου που είναι κλάδος είτε της θυροειδούς είτε της έσω περισπώμενης. Αιματώνει την μηριαία κεφαλή κατά το 1/3 έως 1/5, αναστομώνεται δε με τις έξω επιφυσιακές αρτηρίες.

Οι ανιόντες κλάδοι του αυχένα (*retinacular vessels*) ανέρχονται τον αυχένα σε τέσσερις ομάδες: την προσθία, την οπισθία, την έσω και την έξω. Κλινικά ως πλέον σπουδαία θεωρείται η έξω ομάδα (Εικ. 13).

Ένας δεύτερος λιγότερο διακριτός αγγειακός δακτύλιος βρίσκεται ενδαρθρικά και κάτω από τον αρθρικό υμένα. Σχηματίζεται από τους ανιόντες κλάδους -

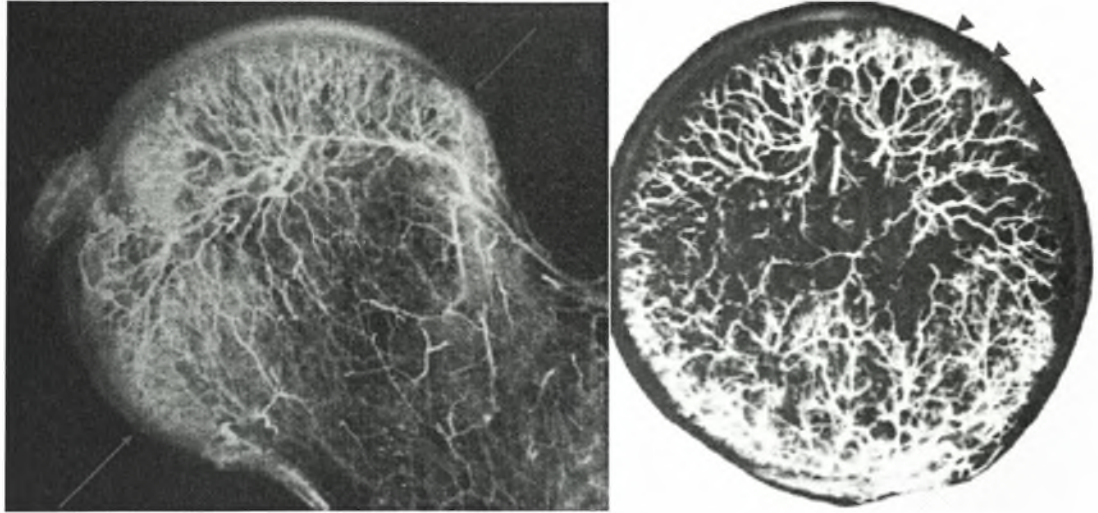
επιφυσιακές αρτηρίες κοντά στο αρθρικό χείλος της μηριαίας κεφαλής (Chung 1956). Από αυτές οι πλέον σημαντικές είναι οι έξω επιφυσιακές αρτηρίες που αρδεύουν την περιοχή φόρτισης της μηριαίας κεφαλής χορηγώντας τα 2/3 έως τα 4/5 των αιματικών αναγκών (Εικ. 12, 13).



Εικ 13. Αριστερά: το φυσιολογικό πρότυπο αρτηριακής άρδευσης σε νεαρό πειραματόζωο (κίνα). Δεξιά: η αρτηριακή άρδευση μετά εκλεκτική καταστροφή της έξω ομάδας των ανιόντων κλάδων του αυχένα (με την ευγενή άδεια του W.H. Riser)

Χαρακτηριστική και μεγάλης σημασίας είναι η αρχιτεκτονική της μικροκυκλοφορίας στην υποχόνδρια περιοχή όπου τα αρτηριόλια προσεγγίζουν την αρθρική επιφάνεια υπό γωνία 90° , μεταπίπτουν σε κολποειδή, τα οποία με γωνία 180° μεταπίπτουν στα φλεβίδια (Εικ 14). Η μικροανατομική αυτή ενδεχομένως είναι καθοριστικής σημασίας για τον σχηματισμό εμβόλων προκαλώντας τμηματική ισχαιμία (Hungerford 1985). Συμπερασματικά λοιπόν η άρδευση της μηριαίας κεφαλής γίνεται από τελικές αρτηρίες με πολύ περιορισμένες αναστομώσεις (F.A. Chandler 1949).

Η φλεβική παροχέτευση του μηριαίου επιτελείται μέσω των μεταφυσιακών φλεβών για την μετάφυση, ενώ για τη διάφυση μέσω των φλεβών του περιostίου και των συνοδών φλέβων των τροφοφόρων αρτηριών. Γενικώς, η σχετική με την φλεβική παροχέτευση του ισχίου βιβλιογραφία, είναι εξαιρετικώς περιορισμένη.



Εικ. 14. Μικροαγγειογραφία μηριαίας κεφαλής. Αριστερά: τα αρτηριόλια που αρδεύουν την υποχόνδρια περιοχή της μηριαίας κεφαλής πορεύονται υπό γωνίαν 90° ως προς την αρθρική επιφάνεια. Δεξιά: τομή μηριαίας κεφαλής στο επίπεδο των βελών και απεικόνιση των κάθετων στην αρθρική επιφάνεια τριχοειδών (αιχμές βελών). (CROCK HV. A REVISION OF THE ANATOMY OF THE ARTERIES SUPPLYING THE UPPER END OF THE HUMAN FEMUR. *J Anat.* 1965 Jan;99:77-88 και Crock HV. An atlas of the arterial supply of the head and neck of the femur in man. *Clin Orthop Relat Res.* 1980 Oct;(152):17-27)

1.2.2 ΤΙ ΕΙΝΑΙ Η ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΗΣ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ:

Σύμφωνα με το κλασσικό πλέον άρθρο του F.A. Chandler "coronary Disease of the Hip" του 1949, δηλαδή, «ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ - ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΝΟΣΟΣ της μηριαίας κεφαλής», οστεονέκρωση, στην κλινική πράξη, είναι μια ομάδα συμπτωμάτων που χαρακτηρίζεται από άλγος, απώλεια της λειτουργικότητας, κατάρρευση οστού εξαιτίας ανοξίας ή ανεπάρκειας των τροφοφόρων αγγείων της μηριαίας κεφαλής τόσης διάρκειας που να προκαλούν σημαντική εκφύλιση ή και νέκρωση του οστού. Αυτή προκαλείται από αιφνίδια απόφραξη από θρόμβωση ή εμβολή μεγάλου κλάδου των «στεφανιαίων» αγγείων - επιφυσιακών αγγείων της μηριαίας κεφαλής (F.A. Chandler 1949).

Στις 14 Οκτωβρίου 1993 πραγματοποιήθηκε συνδιάσκεψη από την ARCO (Association Research Circulation Osseous) όπου η επιστημονική κοινότητα συμφώνησε στους δύο παρακάτω ορισμούς:

1. *Οστούν είναι ένα όργανο που αποτελείται από εφραλατωμένο και μη εφραλατωμένο ιστό*
-
2. *Οστική νέκρωση είναι η παθολογική κατάσταση που προκαλεί το θάνατο του οστού και καλείται «ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ»*

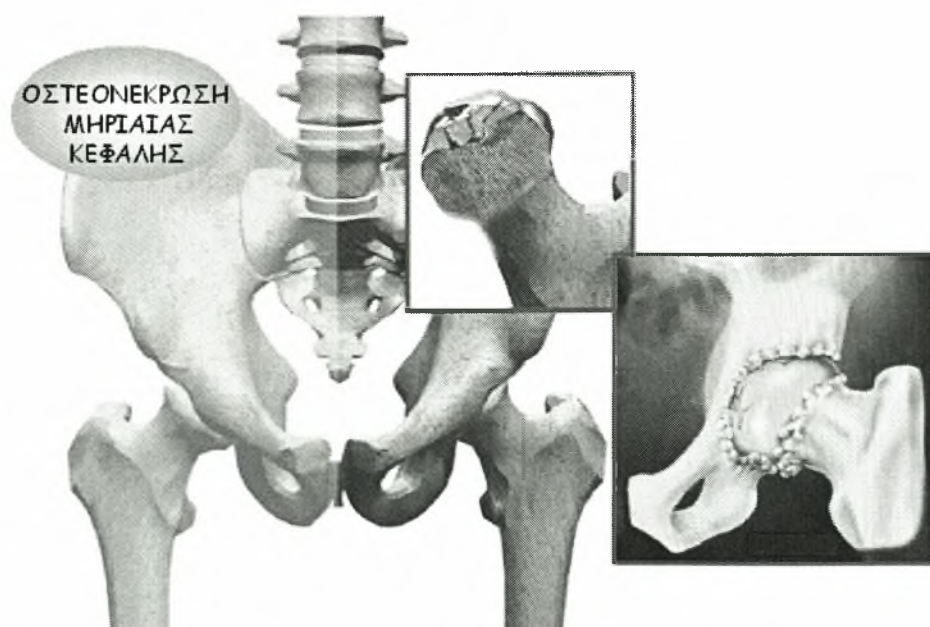
Στη βιβλιογραφία η οστεονέκρωση απαντάται και ως ανάγγειος νέκρωση (avascular necrosis), υποχόνδρια ανάγγειος νέκρωση (subchondral avascular

necrosis), άσηπτη νέκρωση (aseptic necrosis) καθώς και ως ισχαιμη νέκρωση (ischaimic necrosis) (Gardeniers 1993).

Οστεονέκρωση μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιοδήποτε οστούν και σε οποιοδήποτε περιοχή του. Μετά από μια τέτοια προσβολή ο οστίτης ιστός θέτει σε δράση μια διεργασία επιδιόρθωσης της βλάβης, όμοια με εκείνη του μυοκαρδίου. Ο βαθμός ανακατασκευής εξαρτάται από την ύπαρξη ή/και την ικανότητα αναπτύξεως παράπλευρης κυκλοφορίας (F.A. Chandler 1949). Η ανακατασκευή αυτή αποτελεί μια αργή διεργασία που επιτελείται με ένα μηχανισμό «έρπουσας αποκατάστασης» στην περιφέρεια της νεκρωμένης περιοχής (Phemister 1930). Από κλινικής απόψεως, σημαντικότερη είναι η οστεονέκρωση που προσβάλλει το υποχόνδριο οστούν. Μια τέτοια εντόπιση μπορεί να αποβεί καταστροφική για την άρθρωση διότι θα οδηγήσει σε καθίζηση της αρθρικής επιφάνειας με συνέπεια απώλεια της ομαλότητάς της, σε λίγες δε εβδομάδες ή μήνες ανάπτυξη οστεοαρθρικών αλλοιώσεων με έντονο άλγος και απώλεια της λειτουργικότητας (Εικ. 15). Η οστεονέκρωση εντοπίζεται πιο συχνά στη μηριαία κεφαλή. (Mont 1995).

Άλλα σημεία εντόπισης της οστεονέκρωσης είναι ο ώμος, ο αγκώνας, το γόνατο, ο αστράγαλος, το σκαφοειδές και το μηνοειδές οστούν του καρπού και γενικώς οποιοδήποτε οστούν ή τμήμα οστού που η αιμάτωσή του γίνεται από τελικές αρτηρίες (και ως εκ τούτου δεν υπάρχει παράπλευρο δίκτυο άρδευσης).

Η νόσος μπορεί να είναι τραυματικής αιτιολογίας (εξάρθρημα μηριαίας κεφαλής ή κάταγμα μηριαίου αυχένα) ή να οφείλεται σε άλλα αίτια, να αποτελεί δηλαδή επακόλουθο παθολογικών καταστάσεων (λήψη στεροειδών, αλκοολισμός, διαταραχές πήξεως του αίματος κτλ).



Εικ. 15. Οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής με καταστροφή της αρθρικής επιφάνειας της και ανάπτυξη οστεοαρθρικών αλλοιώσεων.

1.2.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

1.2.3.1 ΔΙΑΤΥΠΩΘΕΙΣΕΣ ΘΕΩΡΙΕΣ

Η οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής αποτελεί νοσολογική οντότητα - σύνδρομο που αφορά άτομα παραγωγικής ηλικίας (κυρίως της 2ης, 3ης και 4ης δεκαετίας) με έντονη κινητική δραστηριότητα. Μάλιστα οι περισσότεροι από αυτούς θα χρειαστούν περισσότερες από μια επεμβάσεις κατά την διάρκεια της ζωής τους για την αντιμετώπιση αυτής της κατάστασης. Κάθε χρόνο στις ΗΠΑ και τη Β. Ευρώπη διενεργούνται περίπου 500.000 ολικές αρθροπλαστικές ισχίου. Από αυτές το 5-18% έχει ως υποκείμενη αιτιολογία την οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής (Mankin 1992). Κάθε χρόνο καταγράφονται 10.000 - 20.000 νέα περιστατικά (Mankin 1992, Mont 1995). Οι αριθμοί αυτοί δεν αντιπροσωπεύουν την ετήσια επίπτωση της νόσου διότι σε πολλούς ασθενείς δεν τίθεται η διάγνωση (η νόσος στα αρχικά στάδια παραμένει ασυμπτωματική) ενώ πολλές φορές η νόσος είναι αμφοτερόπλευρη. Παρόλο που η εμφάνιση της νόσου εντοπίζεται αρχικώς στο ένα ισχίο, εντούτοις το 55% των ασθενών θα εμφανίσει τη νόσο αμφοτεροπλευρώς εντός μιας διαιτίας. Με εξαίρεση τον συστηματικό ερυθρελάτη ο λύκος η νόσος είναι πιο συχνή στους άνδρες από ότι στις γυναίκες σε αναλογία 7:3 (Assouline-Dayan 2002).

Η οστεονέκρωση με βάση την αιτιολογία της κατατάσσεται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, την τραυματική και την μη τραυματική οστεονέκρωση.

Η τραυματική οστεονέκρωση οφείλεται σε διακοπή της αιμάτωσης του οστού είτε άμεσα είτε έμμεσα. Άμεση διακοπή συμβαίνει σε περιπτώσεις ρήξης των αγγείων όπως π.χ. στα υποκεφαλικά κατάγματα του ισχίου ή στα εξαρθρήματα του ισχίου.

Στα υποκεφαλικά κατάγματα προκαλείται άμεση και εκτεταμένη καταστροφή των τροφοφόρων αγγείων της κεφαλής και η μόνη πηγή αιματώσεως τις περισσότερες φορές παραμένει ο στρογγύλος σύνδεσμος που εξ ορισμού προσφέρει μικρό ποσοστό της αιμάτωσής της (1/3 έως 1/5). Ως εκ τούτου, το 16% των ασθενών με अपαρεκτόπιστο υποκεφαλικό κάταγμα και το 27% αυτών με παρεκτοπισμένο θα υποστούν οστεονέκρωση (Assouline-Dayan 2002, Beris 2004).

Στα εξαρθρήματα του ισχίου, η επίπτωση της οστεονέκρωσης παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση από 6% έως και πάνω από 40% και εξαρτάται από τη βαρύτητα του τραυματισμού και την συνύπαρξη ή όχι κατάγματος της μηριαίας κεφαλής ή της κοτύλης (Erstein 1973, Uradhyay 1985). Επίσης η επίπτωση αυτή είναι μεγαλύτερη στα οπίσθια εξαρθρήματα σε σχέση με τα πρόσθια (Rodriguez-Merchan 2000). Σε εξάρθρημα του ισχίου συμβαίνει ρήξη του στρογγύλου συνδέσμου και διάταση ή και ρήξη του αρθρικού θυλάκου καθώς επίσης και άλλοτε άλλου βαθμού αίμαρθρο. Από αγγειογραφικές μελέτες κατόπιν πρόκλησης οπισθίου εξαρθρήματος σε πτωματικά παρασκευάσματα προκύπτει ότι τα πλέον ευάλωτα αγγεία σε μια τέτοια κάκωση είναι η μηριαία αρτηρία και τα περισπώμενα αγγεία (Yue 1996). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στις μελέτες αυτές δεν φαίνεται να επηρεάζεται η ενδοστική αιμάτωση της κεφαλής πιθανότατα λόγω της παράπλευρης κυκλοφορίας. Ωστόσο στην ανωτέρω μελέτη δεν λαμβάνεται υπόψη η ύπαρξη ανατομικών παραλλαγών της παράπλευρης κυκλοφορίας, καθώς επίσης και οι βλάβες στο τοίχωμα των αγγείων σε *in vivo* συνθήκες μετά από ένα τέτοιο τραυματισμό. Επομένως, έχει μεγάλη σημασία ο χρόνος ανάταξης προκειμένου να ελαττωθεί όσο το

δυνατόν περισσότερο ο χρόνος σχετικής ισχαιμίας της μηριαίας κεφαλής (Rodriguez-Merchan 2000). Αν ο χρόνος ανάταξης είναι μεγαλύτερος από 12 ώρες η πιθανότητα ανάπτυξης οστεονέκρωσης ανέρχεται στο 52%, εάν αυτή πραγματοποιηθεί πριν παρέλθουν 12 ώρες η πιθανότητα μειώνεται στο 22%, αν δε επιτευχθεί εντός των τριών πρώτων ωρών η πιθανότητα μειώνεται στο 4,6% (Brav 1962, Dreinhofner 1994). Επίσης, πρέπει να επισημανθεί πως δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία για το κατά πόσο το όριο των 6 ωρών θεωρείται ασφαλές για την αποφυγή ανάπτυξης οστεονέκρωσης.

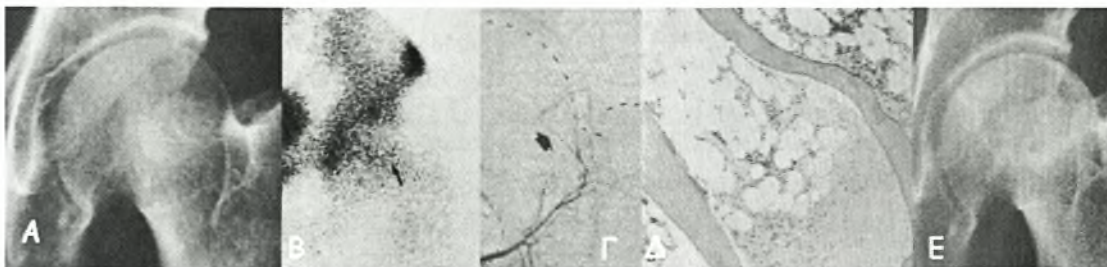
Έμμεση διακοπή προκαλείται όταν αποφραχθούν ή υποστούν επιπωματισμό τα μικρά αγγεία της μηριαίας κεφαλής εξαιτίας εξωτερικής πίεσης πχ από αρθρική συλλογή ή αίμαρτρο (F.A. Chandler 1936).

Η μη τραυματική οστεονέκρωση οφείλεται σε διαταραχές της αιμάτωσης του οστού λόγω ακτινοβολίας, μεταβολικών και ορμονικών διαταραχών, αιματολογικών νοσημάτων, παθήσεων του συνδετικού ιστού, λήψεως στεροειδών, κατάχρησης οιοπνεύματος κ.α.

Στην τραυματική οστεονέκρωση οι βλάβες μπορεί να είναι διάσπαρτες σε όλη την κεφαλή. Στη μη τραυματική οστεονέκρωση η βλάβη εντοπίζεται συνηθέστερα στο άνω πρόσθιο τεταρτημόριο αυτής για αδιευκρίνιστο λόγο. Η περιοχή αυτή αντιστοιχεί στην πλέον φορτιζόμενη περιοχή της μηριαίας κεφαλής

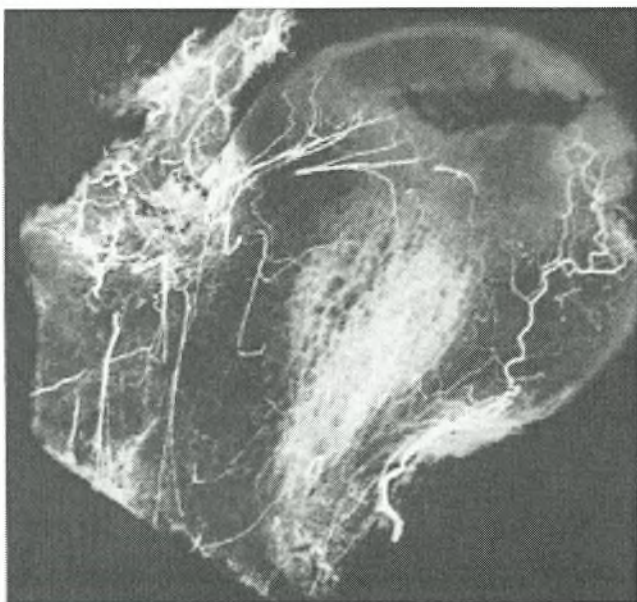
Έχουν γραφεί πάνω από 3.000 άρθρα στη διεθνή βιβλιογραφία που αφορούν την οστεονέκρωση, τα περισσότερα από τα οποία έχουν ως αντικείμενό τους την αιτιολογία της. Έχουν λοιπόν, έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες για την αιτιοπαθογένεια της μη τραυματικής οστεονέκρωσης χωρίς όμως κάποια από αυτές να είναι σε θέση να εξηγήσει πλήρως το φαινόμενο «οστεονέκρωση». Πολλές από αυτές όμως συμβάλλουν στην κατανόηση του φαινομένου προσθέτοντας ένα επιπλέον κομμάτι στο παζλ. Για το λόγο αυτό, κρίνεται σκόπιμο να παρατεθεί σε αυτό το σημείο μια ανασκόπηση των σημαντικότερων εξ αυτών των θεωριών:

Ο Chandler το 1949 διετύπωσε τη θεωρία των βλαβών του αγγειακού δικτύου και της αγγειακής ανεπάρκειας και ονόμασε την οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής, «στεφανιαία νόσο του ισχίου». Σε μικροαγγειογραφικές μελέτες ασθενών με ιδιοπαθή οστεονέκρωση έχουν παρατηρηθεί ανωμαλίες στο έξω-οστικό τμήμα της άνω ομάδας των ανιουσών αρτηριών του αυχένα Εικ. (16α, β) (Ohzono et al 1992, Atsumi et al 1992).



Εικ. 16α. άνδρας 48 ετών. Ιστορικό λήψης κορτικοστεροειδών Α) ακτινογραφία χωρίς στοιχεία οστεονέκρωσης. Β) σπινθηρογράφημα ισχίου με αυξημένη πρόσληψη στην

κεντρική μοίρα της κεφαλής. Γ) εκλεκτική αγγειογραφία δείχνει απουσία των άνω επιφυσιακών αρτηριών και μικρών διατιτραίνουσών αρτηριών (βέλος). Η διακεκομμένη γραμμή αντιστοιχεί στο περίγραμμα της κεφαλής Δ) Υλικό βιοψίας καταδεικνύει νέκρωση οστεοδοκίδων, και ανάπτυξη κοκκιωματώδους ιστού (Χ75). Ε) το ίδιο ισχίο 12 μήνες αργότερα με νεκρωτικές και σκληρυντικές αλλοιώσεις. (Atsumi T, Kuroki Y. Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res. 1992 Apr)



Εικ. 16β. Μικροαγγειογραφία οστεονέκρωσης σταδίου III σε γυναίκα 57 ετών με ιστορικό αλκοολισμού. Παρατηρείται αγγειακή διακοπή στην περιοχή άρδευσης της έξω επιφυσιακής αρτηρίας. Η αρτηρία του στρογγύλου συνδέσμου παραμένει βατή. (Ohzono K, et al Intraosseous arterial architecture in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Microangiographic and histologic study. Clin Orthop Relat Res. 1992).

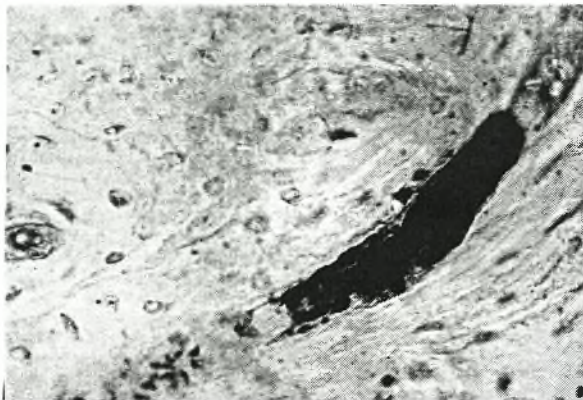
Τα αδύναμα σημεία της θεωρίας αυτής είναι ότι δεν ερμηνεύει την ανατομική προδιάθεση για την εντόπιση της βλάβης, ούτε εξηγεί την αιτιοπαθογένεια της αγγειακής αυτής βλάβης (εμβολή, εξωτερική πίεση, ρήξη κτλ).

Κατά τη θεωρία της οστεοπόρωσης και των μικροκαταγμάτων, την οποία διετύπωσε ο Frost το 1965 ισχυρίζεται ότι η ισχαιμία και η νέκρωση του οστού είναι το αθροιστικό αποτέλεσμα μικροκαταγμάτων της φορτιζόμενης περιοχής της κεφαλής λόγω οστεοπόρωσης και εξασθένησης των οστεοδοκίδων (Κορομπίλιας 2003). Η οστεονέκρωση εντούτοις αφορά πληθυσμό 2^{ης}-4^{ης} δεκαετίας όπου δεν παρατηρείται οστεοπόρωση του σκελετού, ενώ η παροδική οστεοπόρωση - παροδικό οίδημα του μυελού του ισχίου αποτελεί διαφορετική οντότητα που δεν σχετίζεται με την οστεονέκρωση (Malizos, Zibis 2004).

Στη θεωρία της *επουλωτικής διαδικασίας* υποστηρίζεται ότι η οστεονέκρωση αποτελεί δευτερογενές επακόλουθο της προσπάθειας ανακατασκευής ενός οστικού εμφράκτου (Ιπουε 1979). Έτσι λοιπόν το οστικό έμφρακτο κινητοποιεί τα οστεοκύτταρα, τα ιστοκύτταρα και τα αγγειακά στοιχεία. Οι οστεοκλάστες διεγείρονται ώστε να αποδομησουν τη νεκρή οστεοδοκίδα, καθώς επίσης και οι οστεοβλάστες ώστε να εναποθέσουν νέο οστόν. Η δραστηριότητα των οστεοβλαστών εκδηλώνεται κυρίως στην παρυφή του οστικού εμφράκτου, σχηματίζοντας μια σιβάδα από ανώριμο οστίτη

ιστό. Επίσης στην ίδια περιοχή σχηματίζεται και άωρος ινολιπώδης ιστός από στοιχεία του μυελού των οστών. Με το μηχανισμό αυτό σχηματίζεται ένα παχύ στρώμα ουλής γύρω από το έμφρακτο που το περιχαράκωνει από τους γύρω υγιείς ιστούς και με τον τρόπο αυτό εμποδίζει την είσοδο αγγείων στην πάσχουσα περιοχή (Levin 1999). Ωστόσο η διαδικασία απορρόφησης των νεκρών οστεοδοκίδων συνεχίζεται με συνέπεια η μηριαία κεφαλή σταδιακά να καθιζάνει και τελικώς να καταστεί επίπεδη (Levin 1999).

Σύμφωνα με τη θεωρία των *λιπιδίων εμβόλων* κάποια διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων δημιουργεί λιπώδη έμβολα στην μικροκυκλοφορία τα οποία ευθύνονται για την απόφραξη των μικρών αγγείων και την οστεονέκρωση (Εικ. 17) (Jones 1966). Με βάση αυτή τη θεωρία, πιθανές πηγές λιπιδίων εμβόλων μπορεί να αποτελούν: α) η λιπώδης εκφύλιση του ήπατος (όπως αυτό συμβαίνει στον αλκοολισμό, στο σακχαρώδη διαβήτη, στη λήψη στεροειδών και αντισυλληπτικών), β) οι ασταθείς λιποπρωτεΐνες του πλάσματος (που διασπάστηκαν σε λιπίδια και πρωτεΐνες - γεγονός που συμβαίνει στην παγκρεατίτιδα - και δεν κατόρθωσαν να μεταβολιστούν περαιτέρω) και γ) η ρήξη του λιπώδους μυελού των οστών.



Εικ. 17. Λιπώδες έμβολο ενσφηνω-μένο σε ένα μεταφυσιακό τριχοειδές, το οποίο έχει προκαλέσει πλήρη διακοπή της αιματικής ροής. (Jones JP Jr, Sakovich L Fat embolism of bone. A roentgenographic and histological investigation, with use of intra-arterial lipiodol, in rabbits. J Bone Joint Surg Am. 1966 Jan;48(1):149-64)

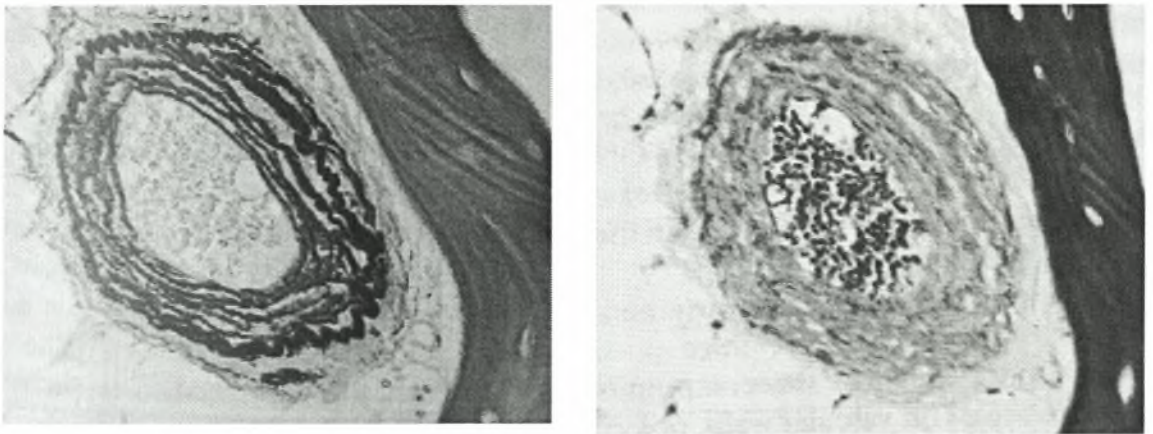
Αδύναμο σημείο αυτής της θεωρίας είναι το γεγονός ότι τα λιπώδη έμβολα ανευρίσκονται διάσπαρτα στην μηριαία κεφαλή και όχι μόνο στην περιοχή της βλάβης, γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι οφείλονται σε καθίζηση της υποχονδρίου ζώνης του οστού.

Τη διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων έχει ως βάση της και η θεωρία του *πρωτοπαθούς θανάτου του οστεοκυττάρου*. Κατά την εν λόγω θεωρία αρχή του προβλήματος είναι η συσσώρευση λιποσταγονιδίων εντός του οστεοκυττάρου. Στη συνέχεια ο πυρήνας παρεκτοπίζεται, συμπιέζεται και το οστεοκύτταρο νεκρώνεται (Kawai et al 1980).

Στη θεωρία του *εξασθενημένου οστεοκυττάρου* υποστηρίζεται ότι η αιτιοπαθογένεια της οστεονέκρωσης είναι πολυπαραγοντική. Ένας μεγάλος αριθμός εξωγενών, ως προς το οστεοκύτταρο, παραγόντων (νοσήματα του κολλαγόνου, αγγειίτιδες, οινόπνεμα, κάπνισμα κτλ) δρουν αθροιστικά εξασθενίζοντάς το. Το οστεοκύτταρο ωστόσο, κατορθώνει να αντιρροπεί την κατάσταση οριακά όμως, ως εκ

τούτου δε όταν δράσει ένας επιπρόσθετος παράγοντας - πυροδότης (κορτικοστεροειδή) καταρρέει και νεκρώνεται (Kenzora et al 1985).

Η θεωρία της *αρτηριοπάθειας και της ενδομυελικής αιμορραγίας* βασίζεται στην ιστολογική μελέτη δειγμάτων που ελήφθησαν από ασθενείς με ιδιοπαθή οστεονέκρωση. Στα δείγματα αυτά παρατηρήθηκαν ενδομυελικές πρόσφατα και παλαιά αιμορραγικά στοιχεία, φλεγμονώδης αντίδραση και βλάβες στα τοίχωμα των ενδομυελικών αρτηριών. Συγκεκριμένα στο τοίχωμα των αγγείων παρατηρήθηκε κατακερματισμός του έσω ελαστικού αφοριστικού υμένα, εκφύλιση του μέσου (μυϊκού) χιτώνα, νέκρωση των λείων μυϊκών κυττάρων και, υπόλειμμα ραγέντων αιμοφόρων αγγείων (Εικ. 18) (Saito et al 1992). Αυτές οι αλλοιώσεις μαρτυρούν μια γενικευμένη ευθραυστότητα των μικρών αγγείων, ανευρίσκονται δε και σε μη νεκρωτικούς ιστούς ενώ μπορεί να οφείλονται και σε αρτηριοπάθεια.



Εικ 18. Αρτηρίδια εντός της μηριαίας κεφαλής σε πάσχοντα από ιδιοπαθή οστεονέκρωση. Αριστερά: διάσπαση και διπλασιασμός του έσω ελαστικού αφοριστικού υμένα (X400) Δεξιά νέκρωση λείων μυϊκών κυττάρων. Τα αρτηρίδια αυτά περιέχουν ερυθροκύτταρα στον αυλό τους και παρά τις βλάβες τους δείχνουν να παραμένουν σε λειτουργική κατάσταση. (Saito S, Ohzono K, Ono K Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapsular arterioles. Clin Orthop Relat Res. 1992 Apr)

Τα τελευταία χρόνια έχει καταστεί γενικώς παραδεκτεί η άποψη ότι η *ισχαιμία* αποτελεί τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό της οστεονέκρωσης. Ισχαιμία μπορεί να παρατηρηθεί μετά άμεση αγγειακή διακοπή (κατάγματα ή εξαρθήματα), ή μετά θρόμβωση (ενδαγγειακή πήξη), είτε λόγω εξωαγγειακής πίεσης (υπερτροφία του λιπώδους μυελού) (Εικ. 19). Η μηχανική διακοπή της άρδευσης της μηριαίας κεφαλής, αποτελεί το πλέον προφανή και κατανοητό παθογενετικό μηχανισμό. Τα περισσότερα από τα νεώτερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η μικροαγγειακή πήξη και η θρόμβωση των μικρών αγγείων αποτελεί πιθανότατα το τελικό κοινό σημείο όλων των παθογενετικών μηχανισμών της μη τραυματικής οστεονέκρωσης.



Εικ. 19. Θρόμβωση και πλήρης απόφραξη αυλού ενδοστικής αρτηρίας και αρτηριδίου νεκρωμένης μηριαίας κεφαλής πάσχοντος από συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο. Μεγέθυνση X200. (Jones Jr JP: *Intravascular coagulation and osteonecrosis. Clin Orthop* 227:41-53, 1992)

Ο ουδός θρόμβωσης μπορεί να είναι χαμηλότερος σε άτομα τα οποία παρουσιάζουν υπερπηκτικότητα εξαιτίας α) κληρονομικής θρομβοφιλίας, β) ανεπαρκούς ινωδολύσης, γ) αντιφωσφολιπιδαιμικών αντισωμάτων και δ) υπερλιπιδαιμίας (Aaron 2004). Σύμφωνα με σύγχρονες κλινικές και πειραματικές μελέτες οι περισσότεροι αιτιολογικοί παράγοντες της μη τραυματικής οστεονέκρωσης ενεργοποιούν έναν από τους δύο ακόλουθους μηχανισμούς: της *θρομβοφιλίας* ή της *υποϊνωδολύσης* με συνέπεια την πρόκληση οστικού εμφράκτου, το οποίο στους ενήλικες μπορεί να καταλήξει σε οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής, ενώ στα παιδιά σε οστεοχονδρίτιδα (Glueck 1994, 1996). Οι παρατηρήσεις αυτές στοιχειοθετούν την υπόθεση ότι ασθενείς με διαταραχές στον πήκτικό μηχανισμό είναι περισσότερο επιρρεπείς σε θρομβώσεις των μικρών αγγείων όταν υφίστανται επιγενείς παραγόντες όπως π.χ. η λήψη κορτικοειδών και η κατάχρηση οινόπνευματος. Ως εκ τούτου λοιπόν, οι ερευνητικές μελέτες των τελευταίων ετών στρέφονται πλέον προς αυτή την κατεύθυνση. Πριν όμως την ανάλυση αυτού του φαινομένου ως πιθανού αιτιολογικού παράγοντα της οστεονέκρωσης κρίνεται σκόπιμη μια σύντομη αναφορά στην θρομβοφιλία.

1.2.3.2 ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ:

Η θρομβοφιλία αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στον σύγχρονο άνθρωπο (Harrison 2004-2005). Οι παράγοντες που προδιαθέτουν στην πρόκληση θρομβώσεως μπορεί να είναι γενετικοί, επίκτητοι, περιβαλλοντικοί, μεικτοί ή άγνωστοι προς το παρόν (Πίνακας 1). Στο 70% των οικογενειών με ιστορικό θρομβοφιλίας ανευρίσκεται κάποιος γενετικός προδιαθεσικός παράγοντας .

Οι κληρονομικοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε θρόμβωση μπορεί να αφορούν α) έκπτωση φυσικών αναστολέων της πήξεως ή β) παθολογικό μόριο παραγόντων πήξεως. Οι φυσικοί αναστολείς εξουδετερώνουν ενεργοποιημένους παράγοντες πήξεως. Επί κληρονομικής έκπτωσης των ανασταλτών η διαδικασία αποτυγχάνει και οι ενεργοποιημένοι παράγοντες προκαλούν θρόμβωση. Επί παθολογικής συστάσεως κάποιου παράγοντα της πήξεως οφειλόμενης σε μετάλλαξη αναπτύσσεται προδιάθεση για θρόμβωση εξαιτίας του γεγονότος ότι ο ανώμαλος παράγοντας δεν υπόκειται στις φυσιολογικές ρυθμιστικές διαδικασίες (Harrison 2004-2005).

Πίνακας 1. Παράγοντες που προδιαθέτουν σε Θρόμβωση

Γενετικοί - κληρονομικοί

Έκπτωση φυσικών αναστολέων της πήξης:

Αντιθρομβίνη

Πρωτεΐνη C

Πρωτεΐνη S

Παθολογικό μόριο παραγόντων της πήξης

Παράγοντας V Leiden

Προθρομβίνη G20210A

Δυσινωδογόνο

Επίκτητοι - Περιβαλλοντικοί

Ηλικία

Προηγούμενη θρόμβωση

Ακινησία

Σοβαρή χειρουργική επέμβαση

Κακοήθεια

Αντισυλληπτικά

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Μυελούπερπλαστικά νοσήματα

Ιδιοπαθής υπερερυθραιμία

Άλλοι

Υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII, IX, XI

Ομάδα αίματος

Υπερομοκυστεϊναιμία

Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C απουσία FVL

Η ανεπάρκεια *αντιθρομβίνης III* (Egeberg 1965) κληρονομείται κατά αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και αποτελεί τον πρώτο κληρονομικό παράγοντα που προδιαθέτει σε θρόμβωση. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 100 μεταλλάξεις στο γονίδιο της αντιθρομβίνης που σχετίζονται με θρομβοφιλία. Η αντιθρομβίνη III: α) εξουδετερώνει, μαζί με ηπαρινοειδείς, παράγοντες του ενδοθηλίου, με κυριότερο τη θρομβίνη (ενεργοποιημένο παράγοντα II). Ο παράγοντας II (προθρομβίνη) είναι ο κυριότερος παράγοντας θρομβώσεως. β) επίσης εξουδετερώνει τους ενεργοποιημένους παράγοντες IX, και X καθώς επίσης και τους παράγοντες XI και XII της πήξης (Harrison 2004-2005). Επί παθολογικού μορίου της αντιθρομβίνης επιτρέπεται σε πολλούς παράγοντες να δράσουν και να συνεισφέρουν στη διαδικασία της θρόμβωσης. Εργαστηριακά η έκπτωση της αντιθρομβίνης III τεκμηριώνεται με τιμές <70-80% (φυσιολογικές τιμές 80-120%). Γενικώς, η μελέτη έκπτωσης της αντιθρομβίνης είναι δυσχερής και απαιτεί επίσης μελέτη της δραστικότητας του μορίου και προσδιορισμό της αντιγονικής έκφρασής του. Ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται σε 2-3 δείγματα και να επιβεβαιώνεται η έλλειψη της αντιθρομβίνης με εξέταση και άλλων μελών της οικογένειας. Επειδή, υφίσταται πληθώρα μεταλλάξεων του μορίου, απευθείας μελέτη σε γονιδιακό επίπεδο, είναι εξαιρετικά δυσχερής και πραγματοποιείται σε λίγα μόνον εργαστήρια ανά τον κόσμο. Επίσης, υπάρχουν πολλοί περιορισμοί κατά τον έλεγχο

προσδιορισμού της αντιθρομβίνης III (το άτομο να μη λαμβάνει ηπαρίνη, αντισυλληπτικά, ορμονοθεραπεία υποκατάστασης, να μην πάσχει από οξεία λευχαιμία, ηπατοπάθεια, νεφρωσικό σύνδρομο, λοίμωξη ή να μην εγκυμονεί κτλ.).

Η *πρωτεΐνη C* είναι μια πρωτεΐνη του ήπατος που συνδέεται με την πρωτεΐνη επιφανείας TM (Thrombomodulin), μια γλυκοπρωτεΐνη, που απαντά στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στη συνέχεια δε με την παρουσία θρομβίνης μετατρέπεται σε ενεργή πρωτεάση (Zalavnas, Malizos 2000, Rao 1998). Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C μετά τη δημιουργία συμπλέγματος με την πρωτεΐνη S πρωτεολύει τους παράγοντες Va και VIIIa.

Η *ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C και S* κληρονομείται κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα και έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη εξουδετέρωση των ενεργοποιημένων παραγόντων Va και VIIIa με συνέπεια την πρόκληση υπερπηκτικότητας. Οφείλεται να τονιστεί ότι η ανεπάρκεια τόσο της αντιθρομβίνης, όσο και των πρωτεϊνών C και S αποτελούν σπάνιες καταστάσεις, ενώ η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R) αντιπροσωπεύει την πλέον συχνή κληρονομική αιτία θρομβοφιλίας (Dachback 1993).

Η αντίσταση αυτή οφείλεται σε μετάλλαξη του παράγοντα V της πήξεως που ονομάζεται παράγοντας *V Leiden*. Η αλλαγή της δομής του μορίου του φυσιολογικού παράγοντα V σε *V Leiden* έχει ως συνέπεια την μείωση της ταχύτητας αδρανοποίησής του από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C κατά 10 φορές. Συνέπεια αυτού του γεγονότος είναι η υπερπηκτικότητα του αίματος. Η μετάλλαξη αυτή αφορά μόνο την λευκή φυλή και υπολογίζεται πως συνέβη πριν από 34.000 χρόνια. Ο παράγοντας *V Leiden* αποτελεί την πιο συχνή κληρονομούμενη αιτία θρομβοφιλίας και θεωρείται παράγοντας κινδύνου για εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις (De Stefano 1998, Emmerich 2001). Εκτός από την αντίσταση του παράγοντα *V Leiden* αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C έχουμε και σε άλλες καταστάσεις όπως είναι η κύηση, η λήψη αντισυλληπτικών, η παρουσία αντιπηκτικών του λύκου, αύξηση του παράγοντα VIII κ.α.

Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει για το σχετικώς νέο στη βιβλιογραφία *αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο* (Hughes 1983). Πρόκειται για ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αγγειακών θρομβώσεων όλων των μεγεθών των αγγείων και πολλαπλών οργάνων, με ποικιλία κλινικών εκφράσεων που μπορεί να περιλαμβάνουν, θρομβοκυττοπενία, επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές, καρδιαγγειακά νοσήματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (φλεβικών και αρτηριακών κλάδων) (Korompilias 1997, Tektonidou 2004). Είναι δυνατό να συνοδεύει παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, και τότε χαρακτηρίζεται *δευτεροπαθές*, ή να μη συνυπάρχει κάποιο γνωστό υποκείμενο νόσημα που είναι και το συνηθέστερο και τότε χαρακτηρίζεται ως *πρωτοπαθές*. Εργαστηριακά χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιπηκτικών του λύκου αντισωμάτων και/ή αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων. Ο εργαστηριακός έλεγχος των αντιπηκτικών του λύκου είναι ιδιαίτερα δύσκολος και απαιτεί επιβεβαιωτικές μεθόδους.

Καταλήγοντας λοιπόν ο έλεγχος της θρομβοφιλικής διαθέσης πρέπει να περιλαμβάνει: την παρουσία αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, που αν είναι παθολογική πρέπει να ελεγχθεί η παρουσία του παράγοντα *V Leiden*. Επίσης, πρέπει να ελεγχθεί η παρουσία της μετάλλαξης της προθρομβίνης 20210, η ύπαρξη αντιπηκτικών του λύκου αντισωμάτων, και αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων. Η ανίχνευση μεταλλάξεων στην πρωτεΐνη C, S και στην αντιθρομβίνη III φαίνεται πως δεν έχει

κάποια ιδιαίτερη κλινική σημασία γιατί είναι πραγματικά πολύ σπάνιες. Παρουσιάζουν μια συχνότητα 0,02, 0,2 και 1% αντίστοιχα ενώ ο παράγων V Leiden 5,6% και ο παράγων II 20210 2% (Harrison 2004 -2005). Για τον Ελληνικό πληθυσμό η επίπτωση της μετάλλαξης V Leiden G1691A είναι 4,6% ενώ αυτή της μετάλλαξης της προθρομβίνης G20210A είναι 2,6% (Zalavras 2004).

1.2.3.2.1 ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟΪΝΩΔΟΛΥΣΗ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ

Στον υγιή πληθυσμό και υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει μια αυστηρή ρύθμιση και ισορροπία μεταξύ θρόμβωσης και ινωδόλυσης. Η ισορροπία αυτή μπορεί να διαταραχθεί τόσο από κληρονομικούς όσο και από επίκτητους παράγοντες ειδικά αν συνυπάρχουν εξωγενείς παράγοντες όπως μεγάλο χειρουργείο, μακρά περίοδος ακινητοποίησης, εγκυμοσύνη, λήψη οιστρογόνων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία φλεβικού ή αρτηριακού θρόμβου (Rosendaal 1999, Bucciarrelli 1999)

Σύμφωνα με τους θιασώτες αυτού του παθογενετικού μηχανισμού, η οστεονέκρωση σε μεγάλο βαθμό είναι αποτέλεσμα μια οικογενούς ή επίκτητης θρομβοφιλίας ή υποϊνωδόλυσης οι οποίες είναι δυνατό να προκαλέσουν θρόμβωση στο φλεβικό δίκτυο της μηριαίας κεφαλής. Έτσι με ανεπαρκή φλεβική παροχέτευση και φυσιολογική αρτηριακή ροή, παρατηρείται αύξηση της ενδοστικής φλεβικής πίεσης. Στο φαινόμενο προστίθεται οίδημα του μυελού του οστού με επακόλουθο τη μείωση στην αρτηριακή ροή. Όταν το φαινόμενο αυτής της ισχαιμίας ξεπεράσει έναν ουδό τότε γίνεται λόγος για ιστική υποξία έως και ανοξία με επακόλουθο τον κυτταρικό θάνατο των οστεοκυττάρων και το σχηματισμό οστικού εμφράκτου (Glueck 2003). Έτσι πολλές από τις περιπτώσεις οστεονέκρωσης που σύμφωνα με τις κλασσικές γνώσεις παθοφυσιολογίας (λήψη στεροειδών, αλκοολισμός κτλ) χαρακτηρίστηκαν ιδιοπαθείς φάνηκε τελικά πως επρόκειτο για δευτεροπαθείς καταστάσεις μια που σε μεταγενέστερους ελέγχους διαπιστώθηκε να πάσχουν από διαταραχές θρομβοφιλίας ή/και υποϊνωδόλυσης.

Οι συσχετίσεις αυτές είναι αρκετά παλαιές. Από το 1961 περιγράφηκε οστεονέκρωση σε άνδρα 28 ετών που είχε οικογενώς υψηλά επίπεδα αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI) (Nilsson 1961). Οι κληρονομικοί παράγοντες θρομβοφιλίας και υποϊνωδόλυσης που μπορεί να προκαλέσουν οστεονέκρωση μεταβιβάζονται συνήθως με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα.

Οι παράγοντες που έχουν σαν τελικό αποτέλεσμα τη **θρομβοφιλία** (δηλαδή προδιάθεση για δημιουργία θρόμβου) περιλαμβάνουν:

1. τα χαμηλά επίπεδα των αντιθρομβωτικών **πρωτεϊνών C ή/και S** με αποτέλεσμα να μην υπάρχει αντιρρόπηση στη θρομβωτική δράση των παραγόντων Va και VIII (θρομβοφιλία). Αποτελούν ένα από τους κύριους παράγοντες φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης (Rosendaal 1999, Rand 1999). Η διαταραχή αυτή συμμετέχει στην παθοφυσιολογία τόσο της οστεονέκρωσης όσο και της Legg-Calve-Perthes (Glueck 1996, Zalavras, Malizos 2000). Σύμφωνα με τους

Glueck et al η ανεπάρκεια των πρωτεϊνών αυτών ανευρίσκεται στο 2-13% ασθενών με οστεονέκρωση και 28-43% ασθενών με νόσο Legg-Calve-Perthes (Glueck 1996, 1997).

2. την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Αποτελεί την πιο συχνή γενετική διαταραχή σε ασθενείς με θρόμβωση. Συνήθως οφείλεται στην μετάλλαξη του παράγοντα V της πήξης σε V Leiden (Rosendaal 1997). Η μετάλλαξη αυτή αφορά αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η συχνότητα του μεταλλαγμένου παράγοντα V Leiden στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1% έως 10% ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή (Rees 1995, Bjorkman 2004). Στον γενικό Ελληνικό πληθυσμό ο μεταλλαγμένος παράγοντας V Leiden G1691A παρουσιάζει επίπτωση της τάξης του 4,6% ενώ στο ίδιο γεωγραφικό χώρο σε ασθενείς με οστεονέκρωση η επίπτωσή του είναι 18%, παρουσιάζοντας στατιστικώς σημαντική διαφορά (Zalavras 2004). Η μετάλλαξη αυτή από μόνη της είναι ικανή να προκαλέσει θρομβώσεις. Ο κίνδυνος για φλεβοθρόμβωση στα άτομα που φέρουν την μετάλλαξη είναι 36% σε σχέση με 8% που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό (Bjorkman 2004). Όταν μάλιστα υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου (λήψη κορτικοστεροειδών, αλκοολισμός ή τραύμα), ο κίνδυνος αυτός πολλαπλασιάζεται. Άλλες αιτίες εμφάνισης αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C αποτελούν η κύηση, η λήψη αντισυλληπτικών, η παρουσία αντιπηκτικών του λύκου, αύξηση του παράγοντα VIII κ.α. Στους ασθενείς με οστεονέκρωση η αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C είναι δυνατό να παρατηρηθεί σε ποσοστό έως και 50%, καταδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο που παίζει στην παθογένεια της νόσου (Korompilias 2004).
3. τον παράγοντα MTHFR (γονίδιο της methylenetetrahydrofolate reductase) που ελέγχει την παραγωγή ομοκυστεΐνης. Παθολογικό μόριο MTHFR έχουμε τόσο στον πολυμορφισμό PP όσο και στην μετάλλαξη 677C->T. (Glueck 2001, Zalavras, Malizos 2002). Οι ομοζυγώτες στην μετάλλαξη του μορίου MTHFR παράγουν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Η ομοκυστεΐνη αποτελεί ισχυρό αθηροσκληρυντικό παράγοντα και θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επίσης, παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την δημιουργία ενδοαγγειακής πήξης - θρόμβωσης (Glueck 1995, 2001; Zalavras, Malizos 2002). Σε ασθενείς με οστεονέκρωση παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, >13,5 $\mu\text{mol/L}$ στον ορό σε ποσοστό 20%, ενώ η συχνότητα αυτή στο γενικό πληθυσμό φτάνει μόλις το 5% (Glueck 2001). Επίσης σύμφωνα με τους Zalavras, Malizos et al το 26,1% των ασθενών με ιδιοπαθή οστεονέκρωση είναι ομοζυγώτες για τη μετάλλαξη 677C->T του μορίου MTHFR ενώ στο γενικό πληθυσμό η μετάλλαξη εμφανίζεται με μια συχνότητα 10% (Zalavras, Malizos 2002). Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορεί να αντιμετωπιστούν με επιτυχία και ασφάλεια με από του στόματος θεραπεία με φολικό οξύ, (5mg/ημερησίως), βιταμίνη B6 (100mg/ημερησίως) και B12 (2000 μg /ημερησίως) (Glueck 1995,1999, den Heijje 1998).

4. **μετάλλαξη στην γλυκοπρωτεΐνη III των αιμοπεταλίων (GPIIIa P1A1/A2).** Αποτελεί υποδοχέα στην μεμβράνη των αιμοπεταλίων για το ινωδογόνο και παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία συσώρευσης των αιμοπεταλίων (Zimmerman 1998). Θρομβοφιλία εκδηλώνουν οι ομοζυγώτες, ενώ οι ετεροζυγώτες παρουσιάζουν ασθενή συσχέτιση με τη δημιουργία θρόμβων (Glueck 2001). Το μεταλλαγμένο μόριο παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τη θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων ενώ η επίπτωσή του στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 15-26%, παρουσιάζοντας διακυμάνσεις στις διάφορες εθνότητες (Zimmerman 1998). Συσχέτιση του μεταλλαγμένου μορίου με την ανάπτυξη οστεονέκρωσης δεν έχει ελεγχθεί όπως προκύπτει από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας.
5. τα υψηλά επίπεδα **παράγοντα VIII** της πήξεως ή/και του παράγοντα **von Willebrand**. Ο παράγοντας von Willebrand συντίθεται και αποθηκεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και εξυπηρετεί δύο σκοπούς: α) την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο των αγγείων μετά την σύνδεσή του με τους υποδοχείς της μεμβράνης των αιμοπεταλίων και β) αποτελεί μεταφορέα του παράγοντα VIII της πήξης στο πλάσμα ο οποίος κυκλοφορεί μόνο στη δεσμευμένη του μορφή (Harrison 2004-2005). Η παρουσία του στο πλάσμα είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη φυσιολογική διαδικασία τη πήξης επί τραυματισμού ενός αγγείου. Η προσκολλητικότητα - συσώρευση των αιμοπεταλίων αυξάνεται επί περίσσειας ή υψηλών επιπέδων του παράγοντα von Willebrand (Zalavras, Malizos 2000, Zwaginga 1990). Αυξημένες τιμές του παράγοντα von Willebrand παρατηρούνται σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια και στεφανιαία νόσο και αντανακλούν ενδοθηλιακές βλάβες σχετιζόμενες με την αθηροσκλήρυνση (Woodburn 1995). Σύμφωνα με τους Zalavras et al σε ένα ποσοστό της τάξεως του 23,5% ασθενών με οστεονέκρωση παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand στο πλάσμα (Zalavras, Malizos 2000).
6. την ανεπάρκεια **αντιθρομβίνης III** ή/και **μετάλλαξη στο μόριο της προθρομβίνης (PTG, παράγοντας II)**. Η μετάλλαξη G20210A στο μόριο της προθρομβίνης έχει σαν αποτέλεσμα, αυξημένα επίπεδα προθρομβίνης στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τόσο οι ετεροζυγώτες όσο και οι ομοζυγώτες στη μετάλλαξη αυτή εκδηλώνουν θρομβοφιλία. Η μετάλλαξη εμφανίζεται στο γενικό πληθυσμό με μια συχνότητα 1-4% (Emmerich 2001). Αντίθετα εμφανίζεται πολύ συχνότερα στους ασθενείς με ιδιοπαθή οστεονέκρωση, σε ένα ποσοστό που φτάνει περίπου το 10% (Bjorkman 2004). Στο γενικό Ελληνικό πληθυσμό η μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης παρουσιάζει επίπτωση της τάξης του 2,6% ενώ στο ίδιο γεωγραφικό χώρο σε ασθενείς με ιδιοπαθή οστεονέκρωση η επίπτωσή της είναι 8,7% (Zalavras 2004).
7. τα υψηλά επίπεδα **αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων**. Αυτά επιδρούν στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα στοιχεία του θρόμβου, ασκώντας μια δράση ανάλογη αυτής της προθρομβίνης, της πρωτεΐνης

C και της πρωτεΐνης S (Hughes 1993). Για το λόγο αυτό παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση θρομβώσεων. Τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα εμφανίζονται στους ασθενείς με οστεονέκρωση με μια επίπτωση από 24,3% έως 37,5% (Korompilias 1997 Jones 2003).

8. το **αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο** που αποτελεί επίκτητο παράγοντα θρομβοφιλίας και ανήκει στην κατηγορία των αυτοάνοσων διαταραχών. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων που περιλαμβάνουν τα αντισώματα κατά καρδιολιπίνης, το αντιπηκτικό του λύκου, και τα αντι-β2γλυκοπρωτεΐνη I αντισώματα (Tektonidou 2004). Ως παράγοντας θρομβοφιλίας παρουσιάζει συσχέτιση με την οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής. Ασθενείς με συστηματικό ερυθματώση λύκο και συμπτωματική οστεονέκρωση παρουσιάζουν σε ένα ποσοστό 73% δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (Asherson 1993). Επίσης σύμφωνα με τους Tektonidou et al στο 20% των ασθενών με πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο διαγιγνώστηκε ασυμπτωματική οστεονέκρωση με αυξημένη επίπτωση στους νεώτερους εκ των ασθενών (Tektonidou 2004). Ακόμα παρατήρησαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ οστεονέκρωσης και δικτυωτής πελίωσης. Η δικτυωτή πελίωση αποτελεί την πιο συχνή από του δέρματος εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και χαρακτηρίζεται από μείωση της ροής στα αρτηρίδια και διάταση στα φλεβίδια και τα τριχοειδή, με αποτέλεσμα τη χαρτογράφησή τους στην επιφάνεια του δέρματος. Έτσι λοιπόν, η εμφάνιση δικτυωτής πελίωσης μπορεί από μόνη της να καταδεικνύει τα άτομα σε κίνδυνο για ανάπτυξη οστεονέκρωσης. Για το λόγο αυτό ο κλινικός γιατρός πρέπει να λαμβάνει το σημείο υπόψη του και να προβαίνει σε περαιτέρω έλεγχο και διερεύνηση (Tektonidou, Moutsopoulos 2003, 2004).

Οι παράγοντες που έχουν σαν τελικό αποτέλεσμα την **υποϊνωδόλυση** (δηλαδή ανεπάρκεια του μηχανισμού λύσης του θρόμβου που θα σχηματιστεί από κάποια άλλη αιτία) περιλαμβάνουν:

1. χαμηλά επίπεδα διεγερμένου ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (**t-PA**). Το t-PA είναι ένα ενδοπεπτιδίο που συντίθεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και αποτελεί το σημαντικότερο φυσιολογικό διεγέρτη του πλασμινογόνου και της ινωδόλυσης. Όταν συνδεθεί με την ινική του θρόμβου καταλύει, με υδρόλυση, τη μετατροπή, του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, η οποία ενεργοποιεί τις προκολλαγονάσες (Glueck 1999, Harisson 2004-2005). Οι ασθενείς με οστεονέκρωση παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα t-PA σε ένα ποσοστό 31% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό όπου χαμηλές τιμές παρατηρούνται στο 3% (Glueck 1999).
2. υψηλά επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου **1 (PAI-1)**. Αποτελεί τον σημαντικότερο αναστολέα ινωδόλυσης και φυσιολογικά παίζει σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση καθώς ενεργοποιείται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τις λείες μυϊκές ίνες μετά από οξύ αρτηριακό τραυματισμό και σχηματισμό

Θρόμβου (Lang 1998). Ο πολυμορφισμός τύπου 4G σχετίζεται με σύνθεση παθολογικού μορίου. Μόνο οι ομοζυγώτες (4G/4G) στη μετάλλαξη θα εκδηλώσουν τυπική υποϊνωδόλυση, (με σαφή προδιάθεση σε αρτηριακές θρομβώσεις και ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια), ενώ οι ετεροζυγώτες (4G/5G) είναι δυνατό να εμφανίσουν το φαινόμενο σε άλλοτε άλλο βαθμό (Van Veldhuizen 1993, Glueck 1999). Οι ασθενείς με οστεονέκρωση εμφανίζουν πολύ συχνότερα αυξημένα επίπεδα αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (42-61%), σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (3-5%) (Jones 2003, Glueck 1999). Σύμφωνα με τους Glueck et al το 52% των ασθενών με ιδιοπαθή οστεονέκρωση φέρουν τον 4G/4G πολυμορφισμό του PAI-1 ενώ οι ασθενείς με δευτεροπαθή οστεονέκρωση σε ποσοστό 29%. Ο γενικός πληθυσμός εμφανίζει τη μετάλλαξη σε ποσοστό 20% (Glueck 1999).

3. υψηλά επίπεδα της αθηρογενετικής και υποϊνωδολυτικής **Λιποπρωτεΐνης α, Lp(a)**. Η λιποπρωτεΐνη αυτή εκκρίνεται από το ήπαρ και σχηματίζεται από τη συνένωση της απολιποπρωτεΐνης (α) και της απολιποπρωτεΐνης B100. Το γονίδιο της Lp(a) παρουσιάζει υψηλό πολυμορφισμό και εμφανίζει τουλάχιστο έξι κληρονομούμενες μορφές. Οι φαινότυποι αυτοί της Lp(a) σχετίζονται άμεσα με τα επίπεδά της στο ορό (Zalavras, Malizos 2000). Η Lp(a) παρουσιάζει μεγάλη δομική ομοιότητα με το πλασμινογόνο και για το λόγο αυτό είναι σε θέση να ενώνεται και να δεσμεύει τους υποδοχείς του πλασμινογόνου στην επιφάνεια της ινικής. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της συνένωσης του πλασμινογόνου και του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου στην επιφάνεια της ινικής, και κατά συνέπεια την αδυναμία λύσης του θρόμβου (Angles Cano 1994). Έτσι λοιπόν η Lp(a) δρώντας σαν ανταγωνιστής του πλασμινογόνου, όταν υπάρχει σε υψηλά επίπεδα ($\geq 25\text{mg/dL}$) οδηγεί σε αυξημένη επίπτωση υποϊνωδόλυσης (Glueck 1997, 2001). Ακόμη η Lp(a) σχετίζεται με την αθηρογένεση, καθώς βοηθά στη μεταφορά της χοληστερόλης στο τοίχωμα του τραυματισμένου αγγείου και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών. Μάλιστα θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου πρώιμης αθηρωμάτωσης (Hajjar 1996). Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα σε ασθενείς με οστεονέκρωση η Lp(a) ανευρίσκεται αυξημένη (τιμές $>25\text{mg/dL}$) σε ποσοστά που κυμαίνονται από 23,5% έως 52% (Zalavras, Malizos 2000, Glueck 1994, 1997).

Οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού (θρομβοφιλία, υποϊνωδόλυση) μπορεί να είναι πολύ συχνές στο πληθυσμό των ασθενών με οστεονέκρωση. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στους ασθενείς με οστεονέκρωσης ποσοστό 82% έχει έναν παθολογικό παράγοντα στο πηκτικό μηχανισμό, ενώ ποσοστό 46,7% παρουσιάζει δύο ή περισσότερους παθολογικούς παράγοντες του πηκτικού μηχανισμού. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την ομάδα ελέγχου είναι 30% και 2,5% (Glueck 1997, Jones 2003). Επίσης, αυξημένη πιθανότητα υποβόσκουσας διαταραχής της πήξης παρουσιάζουν οι ασθενείς με οστεονέκρωση που έχουν ατομικό ιστορικό φλεβοθρόμβωσης, ή κληρονομικό ιστορικό πνευμονικής εμβολής, φλεβοθρόμβωσης, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος μυοκαρδίου, ή οστεονέκρωσης (Glueck 1997, 2001).

Εξαιτίας λοιπόν της τόσο υψηλής επίπτωσης και τις κληρονομικότητας των ανωτέρω διαταραχών, οι Glueck et al προτείνουν να γίνεται έλεγχος για διαταραχές του πήκτικού μηχανισμού και στους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με οστεονέκρωση και διαπιστωμένη διαταραχή της πήξης, διότι μέχρι ποσοστό 50% αυτών είναι δυνατό να παρουσιάζουν παρόμοιες διαταραχές (Glueck 1997). Η ανίχνευση αυτών των διαταραχών στους συγγενείς των πασχόντων έχει μεγάλη προγνωστική αξία, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για πρόληψη ανεπιθύμητων καταστάσεων. Για παράδειγμα γυναίκες με ετεροζυγωτία ως προς τη μετάλλαξη Leiden για τον παράγοντα V της πήξης αν λάβουν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα παρουσιάζουν κίνδυνο αρτηριακής θρόμβωσης που διπλασιάζεται ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης φλεβικής θρόμβωσης εκαντοταπλασιάζεται (Glueck, Wang 1999).

Από την άλλη πλευρά η γνώση ύπαρξης κάποιας παθολογίας, του μηχανισμού της πήξης, στο πληθυσμό υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη οστεονέκρωσης είναι δυνατό να δώσει δυνατότητες πρόληψης της οστεονέκρωσης με κατάλληλους φαρμακευτικούς χειρισμούς. Είναι γνωστό ότι η χορήγηση αναβολικών ανδρογόνων στεροειδών (όπως η Stanozolol), είναι δυνατό να επαναφέρει PAI, tPA και Lp(a) σε φυσιολογικά επίπεδα αναστρέφοντας έτσι την υποϊνωδόλυση, καθώς επίσης να επαναφέρει σε φυσιολογικά επίπεδα την πρωτεΐνη C αναστρέφοντας έτσι την θρομβοφιλία (Glueck 1997, 1995).

Επίσης αγωγή με κουμαρινικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ή της ανεπάρκειας της πρωτεΐνης C ή S (Glueck 1997). Τέλος αγωγή με Enoxaparin (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους) για 12 εβδομάδες με ημερήσια δόση 60mg/d, σε ασθενείς με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής σε πολύ πρώιμα στάδια και οπωσδήποτε πριν την καθίζηση, είναι δυνατό να επιβραδύνουν την εξέλιξη, να σταθεροποιήσουν τις βλάβες ή ακόμα και να τις αναστρέψουν παρέχοντας επίσης σημαντική ανακούφιση από το άλγος (Glueck 2001, 2003). Ωστόσο, γίνεται αντιληπτό ότι εξαιτίας της πολυπαραγοντικότητας της νόσου, καθώς επίσης και της ποικίλης έκβασης που παρατηρείται στη φυσική ιστορία της νόσου, απαιτείται περισσότερη μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών, μεγάλο διάστημα παρακολούθησης και σύγκριση των αποτελεσμάτων με αντίστοιχη ομάδα ελέγχου.

1.2.3.3 Η ΛΗΨΗ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΪΔΩΝ ΩΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ.

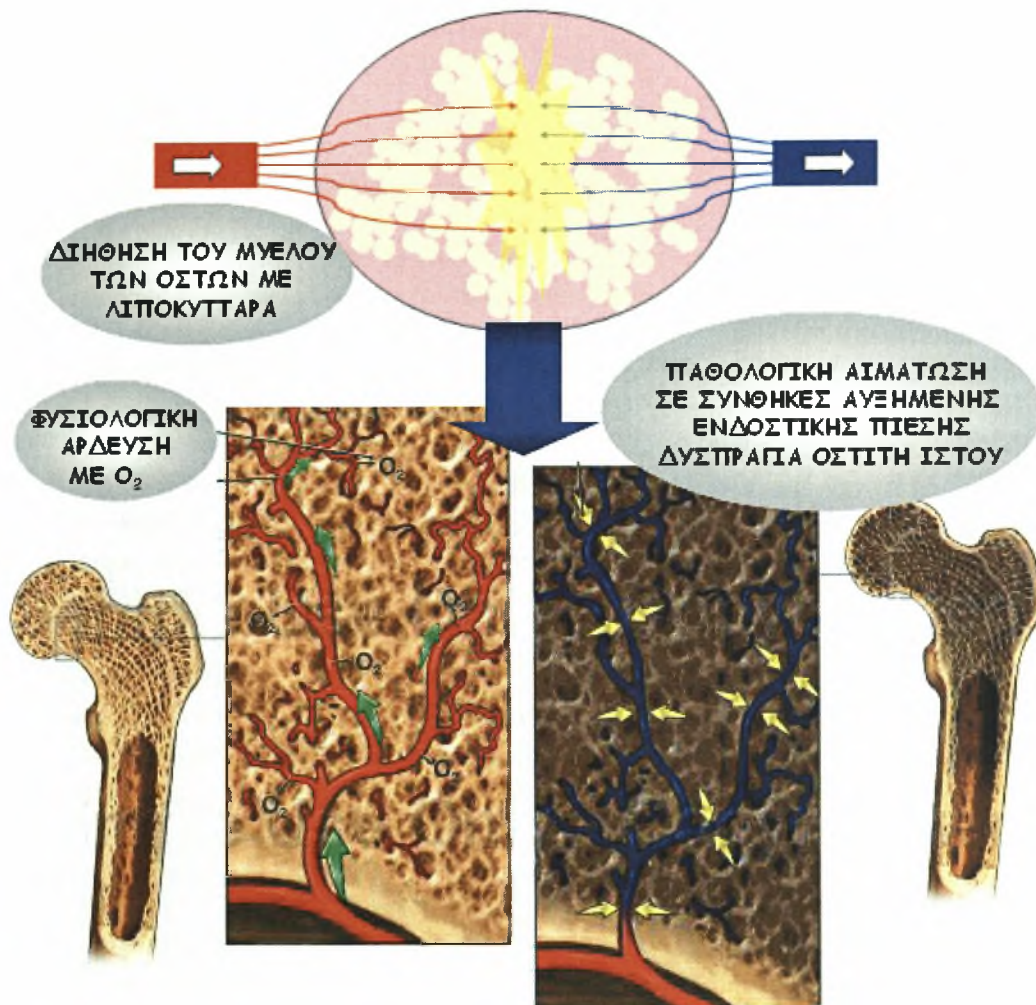
Η συσχέτιση της λήψης κορτικοειδών με την εμφάνιση οστεονέκρωσης είναι γνωστή από το 1959 (Bloch 1959). Σήμερα θεωρείται η δεύτερη πιο συχνή αιτία οστεονέκρωσης μετά το τραύμα, αντιπροσωπεύοντας 38% της αιτιολογίας της (Assouline-Dayan 2002). Ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα εμφάνισης της νόσου παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν υψηλές δόσεις κορτικοειδών λόγω συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων και ανοσοκαταστολής λόγω μεταμόσχευσης οργάνων (Wang, Cui 1997). Υπολογίζεται ότι πάνω από 25% των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με κορτικοειδή θα εμφανίσουν οστεονέκρωση (Mankin 1992). Μάλιστα η πιθανότητα αυτή είναι εξαρτώμενη από την ημερήσια χορηγούμενη δόση. Για κάθε αύξηση της ημερήσιας δόσης κατά 10mg πρεδνιζολόνης, η πιθανότητα εμφάνισης

οστεονέκρωσης αυξάνεται κατά 4.6 φορές (Felson 1987). Έτσι λοιπόν, αν και η καταστροφή της μηριαίας κεφαλής λόγω οστεονέκρωσης καθώς και η γενικευμένη και βαριάς μορφής οστεοπόρωση παρατηρήθηκε νωρίς μετά από την θεραπεία με στεροειδή, οι προσπάθειες να μειωθεί η δόση ή να διακοπεί η χορήγηση των φαρμάκων αυτών είναι γενικά ανεπιτυχείς λόγω της αναγκαιότητάς τους σε σοβαρές και απειλητικές για την ανθρώπινη ζωή ασθένειες (στις μεταμόσχευσεις, σε πνευμονολογικές, ρευματολογικές, αυτοάνοσες και νεοπλασματικές καταστάσεις, καθώς και σε παθήσεις του αιμοποιητικού, και γαστρεντερικού συστήματος). Συνεπώς, ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενών λαμβάνει στεροειδή για μήνες, για έτη, ή εφόρου ζωής. Ο κίνδυνος όμως ανάπτυξης οστεονέκρωσης αυξάνεται τόσο με τη διάρκεια της θεραπείας όσο και με τη μέγιστη χορηγούμενη δόση (Mankin 1992, Zizic 1985, Felson 1987). Παρόλο που η οστεονέκρωση η επαγόμενη από τη λήψη κορτικοειδών αποτελεί πραγματικότητα, εντούτοις σχετικά με τους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται η γνώση μας δεν είναι ξεκάθαρη, γεγονός που οφείλεται στη συνύπαρξη πολλών υποκείμενων παραγόντων που από μόνοι τους παρουσιάζουν κάποια συσχέτιση με την οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν διάφορες θεωρίες σχετικά με τη λήψη κορτικοστεροειδών όπως είναι ο σχηματισμός λιπιδίων εμβόλων, ο επιπωματισμός των μικρών αγγείων της μηριαίας κεφαλής από υπερτροφία του λιπώδους μυελού των οστών ή από αυξημένη ενδοστική πίεση από κατακράτηση υγρών, η αποτυχία μηχανισμού αποκατάστασης των μικροκαταγμάτων από κόπωση που μπορεί να επισυμβαίνουν στο οστεοπορωτικό (μετά τη χρόνια χορήγηση κορτικοειδών) σπογγώδες οστόν της μηριαίας κεφαλής (Mankin 1992).

Από πειραματικά δεδομένα των Wang και Cui το 1997 προκύπτει ότι η μακροχρόνια χορήγηση στεροειδών προκαλεί στα πειραματόζωα, απώλεια σωματικού βάρους έως και 30% και λιπώδη εκφύλιση του ήπατος. Επίσης παρατηρήθηκαν λιποσταγονίδια στα τριχοειδή των πνευμόνων, των νεφρών καθώς επίσης και στα υποχόνδρια αγγεία της κεφαλής του μηριαίου και του βραχιονίου (Wang, Cui 1997 και 1977). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις τα λιποσταγονίδια αυτά σχημάτιζαν λιπώδη έμβολα με πλήρη απόφραξη των αγγείων. Επίσης, τα λιποκύτταρα του λιπώδους μυελού υπερτρέφονται, αυξάνοντας τη διάμετρό τους, το ποσοστό του λιπώδους μυελού των οστών αυξάνεται κατά 28% ενώ συνολικά ο μυελός των οστών αυξάνεται κατά 16%, με μια επακόλουθη μείωση της μάζας του σπογγώδους οστού (Wang 2000). Η υπερτροφία του λιπώδους μυελού των οστών οδηγεί σε αύξηση της ενδοστικής πίεσης με αποτέλεσμα την πίεση και ενδεχομένως τη σύνθλιψη των φλεβιδίων και των κολποειδών, με αντίστοιχη μείωση της φλεβικής επαναφοράς, ενώ η αρτηριακή παροχή αρχικά είναι φυσιολογική. Το γεγονός αυτό προκαλεί περαιτέρω αύξηση της ενδοστικής πίεσης και τελικά μείωση της αιματικής ροής στη μηριαία κεφαλή και δυσπραγία του οστίτη ιστού (Εικ. 20) (Wang 1997, 2000). Επιπλέον, παρατηρήθηκαν αλλαγές και στο οστεοκύτταρο. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φάνηκε η σημαντική αύξηση των μεγάλων λιπιδίων κενοτοπίων στο κυτταρόπλασμα η οποία σχετιζόταν με την χορηγούμενη δόση των στεροειδών.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι σε κάποιες σχετικά πρόσφατες μελέτες παρατηρήθηκε ότι σε πειραματόζωα που χορηγούνταν γλυκοκορτικοειδή αν ταυτόχρονα χορηγούνταν και στατίνες, τότε υπήρχε μείωση της λιπογένεσης, διατήρηση της οστικής μάζας, και μειωμένος κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης (Wang 2000, Pritchett

2001). Έτσι λοιπόν, θα μπορούσε να υποθέσει κανείς πως όταν η χορήγηση κορτικοστεροειδών είναι απαραίτητη, η συγχρόνηση αντιπηκτικών και παραγόντων που επιτελούν κάθαρση των λιπιδίων θα μπορούσε να έχουν ευεργετική δράση στην πρόληψη ανάπτυξης οστεονέκρωσης στα άτομα αυτά (Glueck 2001, 2003).



Εικ. 20. Η διήθηση του μυελού των οστών (ροζ) με άφθονα λιποκύτταρα (υποκίτρινα) αυξάνει την ενδοστική πίεση, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την διαταραχή της αρτηριοφλεβιδικής επικοινωνίας με συνέπεια υποξία ή και ανοξία του οστού ακολουθούμενη από δυσπραγία και ενδεχομένως θάνατο του οστίτη ιστού.

Επιπλέον, η χορήγηση κορτικοειδών έχει άμεσες επιπτώσεις πάνω στις οστεοβλάστες. Έτσι παρατηρείται μια έκπτωση της λειτουργίας των οστεοβλαστών λόγω αναστολής στη σύνθεση του κολλαγόνου, λόγω μείωσης του mRNA για την παραγωγή οστεοκαλσίνης και τύπου I κολλαγόνου και διαφόρων παραγόντων ανάπτυξης/διαφοροποίησης που περιλαμβάνουν τους IGF-1 TGF-β και BMP-2 (Wang 2000, Delany 1995, Canalis 2002, Lurpen 2003)

Ένας άλλος παθογενετικός μηχανισμός της οστεονέκρωσης από στεροειδή είναι ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, δηλαδή η απόπτωση των οστεοβλαστών και των οστεοκυττάρων. Απόπτωση είναι μια φυσιολογική διαδικασία προγραμματισμένου

κυτταρικού θανάτου που αφορά κυρίως στον γηρασμένο κυτταρικό πληθυσμό που εν προκειμένω για το οστόν αποσκοπεί στην ανανέωση και τη διατήρηση της «καλής υγείας» του κυτταρικού πληθυσμού.

Η απόπτωση δηλαδή είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο με πολλές ιδιαιτερότητες. Αντίθετα από τη νέκρωση, αυτή η διαδικασία δεν προσελκύει φλεγμονώδη κύτταρα. Το φαινόμενο της απόπτωσης ελέγχεται από πολλαπλές και ευδιάκριτες μεταξύ τους διεργασίες οι οποίες είναι γνωστές στη βιβλιογραφία σαν DISC (death - inducing signal complex) (Zalavras 2003). Έτσι λοιπόν η έναρξη στο φαινόμενο της απόπτωσης μπορεί να δοθεί 1) με τους TNF (παράγοντες νέκρωσης όγκου) υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου, 2) με την απελευθέρωση προαποπτωτικών μιτοχονδριακών μορίων, λόγω δράσης οξειδωτικών παραγόντων 3) διαταραχή της ομοιόστασης ασβεστίου στο εδοπλασματικό δίκτυο (Boyce 2002, Zalavras 2003). Παρ' όλα αυτά ολόένα και περισσότεροι υποδοχείς και μόρια εμπλέκονται στο μηχανισμό πρόκλησης της απόπτωσης. Γενικώς, είναι αποδεκτό ότι όλοι οι μηχανισμοί είναι δυνατό να καταταγούν σε δύο κατηγορίες: α) σ' αυτούς που έχουν να κάνουν με πυροδότηση των υποδοχέων «θανάτου» και β) σ' αυτούς που ρυθμίζουν τη λειτουργία των μιτοχονδρίων. Οι δύο αυτοί μηχανισμοί είναι αλληλοσυνδεδεμένοι (Zalavras 2003).

Κατά την ιστοπαθολογική εξέταση μηριαίων κεφαλών με οστεονέκρωση, σε αντίθεση με την οστεονέκρωση από κατάχρηση οινόπνευματος, ή λόγω δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, ή την τραυματική οστεονέκρωση λόγω υποκεφαλικού κατάγματος, στην οστεονέκρωση την σχετιζόμενη με τη λήψη κορτικοειδών προεξάρχον εύρημα είναι η απόπτωση οστεοκυττάρων και στρωματικών κυττάρων του σπογγώδους οστού, κάτι που στις ανωτέρω καταστάσεις, διαφορετικής αιτιολογίας, παρατηρείται μόνο σποραδικά στα πλαίσια του φυσιολογικού φαινομένου. (Weinstein RS 2000). Από πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια προκύπτει ότι η χορήγηση στεροειδών για τέσσερις εβδομάδες τριπλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης απόπτωσης στο σπογγώδες οστόν των σπονδύλων, ενώ 28% των οστεοκυττάρων της μετάφυσης εμφανίζουν σημεία απόπτωσης (Weinstein RS 1998). Ο μειωμένος σχηματισμός οστίτη ιστού και η οστεονέκρωση μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η χρήση γλυκοκορτικοειδών αλλάζει το ρυθμό - ισοζύγιο, γέννησης και θανάτου των οστεοκυττάρων. Η αγωγή με γλυκοκορτικοειδή αφενός αναστέλλει την παραγωγή οστεοβλαστών και αφετέρου προάγει την απόπτωσή τους (Εικ. 21). Έτσι λοιπόν μια τριπλάσια αύξηση του ρυθμού απόπτωσης των οστεοβλαστών θα είχε σαν αποτέλεσμα την απώλεια του 90% των ώριμων οστεοβλαστών (Weinstein RS 2000).

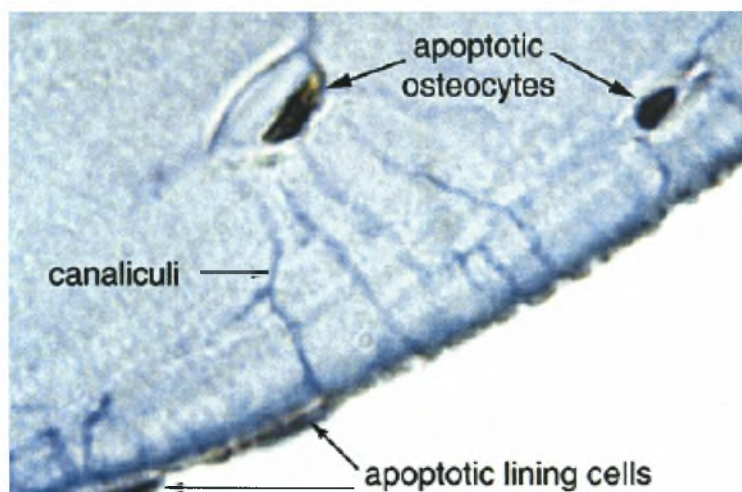
Η επακόλουθη μείωση των οστεοβλαστών και η αύξηση του λιπώδους ιστού του μυελού είναι αναμενόμενη, λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση οστεοβλαστών οστεοκλαστών και την κοινή προέλευση των οστεοβλαστών και των λιποκυττάρων από τα πολυδύναμα κύτταρα. Τα γλυκοκορτικοειδή λοιπόν έχουν μια απευθείας *ανασταλτική δράση στη γένεση οστεοβλαστών* αναστέλλοντας την μορφογενετική πρωτεΐνη των οστών τύπου 2 (BMP2) και τον Cbfa1 (Core-binding factor a1, ή ειδικός παράγοντας μεταγραφής των οστεοβλαστών *Osf2*, αποτελεί παράγοντα μεταγραφής που μπορεί να προκαλέσει διαφοροποίηση οστεοβλαστών από αρχέγονα κύτταρα με την παραγωγή μορίων όπως η αλκαλική φωσφατάση, η οστική σιαλοπρωτεΐνη, το τύπου I προκολλαγόνο, και η οστεοκαλσίνη). Επίσης, άμεσα αυξάνουν την παραγωγή του υποδοχέα PPAR γ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor, υποδοχέας που

ενεργοποίηση του έχει σαν αποτέλεσμα διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών κυττάρων σε λιποκύτταρα) επάγοντας κατ' επέκταση τη λιπογένεση (Weinstein RS 2000).



Εικ 21. Η επίδραση της χρόνιας χρήσης στεροειδών στο ανθρώπινο οστόν. Απόπτωση οστεοβλαστών (βέλη) προσδιορίζεται από την καφέ χρώση και την πυρηνική συμπύκνωση. Επάνω από το στρώμα των οστεοβλαστών, τα στρογγυλά εντυπωμάτα (*) αντιπροσωπεύουν τα άφθονα λιποκύτταρα χαρακτηριστικό της χρήσης στεροειδών. (χρώση πράσινο του μεθυλενίου, μεγέθυνση X630) (Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. Am J Med. 2000 Feb;108(2):153-64.)

Έτσι λοιπόν η οστεονέκρωση μπορεί τελικά να είναι το αποτέλεσμα της απόπτωσης των οστεοκυττάρων όπου το αθροιστικό αποτέλεσμα αυτού του τύπου κυτταρικού θανάτου, και η αδυναμία επιδιόρθωσης της βλάβης, να διαταράσσει το μηχανοαισθητήριο ρόλο του οστεοκυττάρου και να οδηγή στην καθίζηση της μηριαίας κεφαλής Εικ 22. (Weinstein 2000)



Εικ. 22. Η χρόνια αγωγή με κορτικοειδή προκαλεί στον οστίτη ιστό συσσώρευση κυττάρων σε φάση απόπτωσης. Σημειώστε ότι οι οστεοσωληνίσκοι τώρα συνδέουν νεκρά κύτταρα. Η κατάρρευση αυτού του δικτύου μπορεί να παρεμποδίζει την επιδιόρθωση των

βλαβών λόγω κόπωσης - γήρανσης του οστού και με αυτό τον τρόπο να αυξάνεται η ευθραστότητα των οστεοδοκίδων. Μεγέθυνση X1600 (Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. Am J Med. 2000 Feb;108(2):153-64.)

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη ότι τα λιποκύτταρα και οι οστεοβλάστες έχουν κοινούς προγόνους τα αρχέγονα κύτταρα που προσομοιάζουν με ινοβλάστες γίνεται αντιληπτό ότι η χορήγηση στεροειδών προκαλεί διαφοροποίηση των αρχέγονων αυτών

κυττάρων προς την κατεύθυνση της λιπογένεσης εις βάρος της οστεοβλαστογένεσης μέσω της έκφρασης «λιπο-ειδικού» *aP2 mRNA* (Beresford 1992, Diduch 1993, Wang 1997, 2000). Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ανεπαρκή παραγωγή οστεοβλαστών που αδυνατούν να ανταποκριθούν στις ανάγκες της οστικής ανακατασκευής (*remodeling*) ή στη διαδικασία επιδιόρθωσης του νεκρωμένου οστού.

Σύμφωνα λοιπόν με τη θεώρηση αυτή είναι δυνατό να αμφισβητηθεί η ύπαρξη οστεονέκρωσης λόγω λήψης κορτικοειδών, ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα και να θεωρηθεί περισσότερο σαν εκδήλωση ανεπάρκειας οστικής ομοιόστασης, λόγω απόπτωσης οστεοκυττάρων και οστεοβλαστών καθώς επίσης και μειωμένης παραγωγής οστεοβλαστών (Zalavras 2003).

Τελικά τόσο η ισχαιμία όσο και η απόπτωση πιθανότατα συνυπάρχουν και δεν αποκλείουν η μία την άλλη στην οστεονέκρωση τη σχετιζόμενη με τη λήψη γλυκοκορτικοειδών (Zalavras 2003). Η άποψη αυτή ενισχύεται από τις διαπιστώσεις των Sato *et al.* το 2001 όπου σε μελέτες σε πειραματόζωα που προκάλεσε ισχαιμία νέκρωση παρατήρησε ότι όταν το ιστοπαθολογικό δείγμα ληφθεί από την περιοχή ενδιαφέροντος μέσα σε 12 ώρες από το επεισόδιο ισχαιμίας, τότε ανευρίσκονται οστεοκύτταρα σε διάφορες φάσεις απόπτωσης. Εάν όμως το δείγμα ληφθεί 96 ή περισσότερες ώρες από τη στιγμή της ισχαιμίας τότε δεν παρατηρούνται ευρήματα απόπτωσης παρά μόνο άδεια κενोटόπια.

Συνεπώς τόσο η ισχαιμία όσο και η απόπτωση είναι παρούσες στην οστεονέκρωση την επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή. Ωστόσο κανένας από τους δύο μηχανισμούς δεν μπορεί να αποκλειστεί ή να θεωρηθεί ως ο πρωτοπαθής μηχανισμός πρόκλησης, αλλά φαίνεται να συνυπάρχουν στην παθογένεση της νόσου μετά τη χορήγηση στεροειδών (Zalavras 2003).

Παρά την σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση του μηχανισμού πρόκλησης οστεονέκρωσης από την χρήση γλυκοκορτικοειδών υπάρχουν ακόμα σημαντικές πτυχές που παραμένουν άγνωστες. Αυτές αφορούν τους διάφορους πολυμορφισμούς των γονότυπων, γεγονός που πιθανότητα εξηγεί τη διαφορετική έκβαση (ως προς την εμφάνιση οστεονέκρωσης) που μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν παρόμοιες δοσολογίες στεροειδών και για παρόμοιο χρονικό διάστημα. Έτσι, στον πληθυσμό που

λαμβάνει στεροειδή, παρατηρείται χαμηλότερη επίπτωση οστεονέκρωσης αν αυτοί φέρουν τον πολυμορφισμό ABCB1 3435TT στην P γλυκοπρωτεΐνη (μια πρωτεΐνη που δρα σαν μεταφορέας φαρμάκων). Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι το 3435TT αυξάνει την δραστηριότητα των αντλιών της P γλυκοπρωτεΐνης με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης στεροειδών σε συγκεκριμένους ιστούς (Asano 2003). Αντιθέτως, ο πολυμορφισμός του κυττοχρώματος P450 «CYP2D6*2» σε ομοζυγωτία, παρουσιάζει ένα σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης 4.7 (Asano 2003). Αυτές οι πληροφορίες, εκτός από θεωρητική σημασία στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας, έχουν και μεγάλη κλινική σημασία παρέχοντας τη δυνατότητα να προσδιοριστούν οι ασθενείς σε κίνδυνο.

1.2.3.4 Η ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑΤΟΣ ΩΣ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕ- ΝΕΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ.

Σύμφωνα με αρκετές μελέτες ένα μεγάλο ποσοστό της μη τραυματικής οστεονέκρωσης έχει σαν υποκείμενη αιτία την κατάχρηση ονοπνεύματος. Το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 10% έως 74% (Mont 1995, Arlet 1992, Jones 1992, Jacobs 1978). Παρά τη μεγάλη αυτή διακύμανση υπάρχει ομοφωνία ότι το οίνοπνεύμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου στην πρόκληση οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής. Μάλιστα ο σχετικός κίνδυνος για τους συνηθισμένους πότες, παρουσιάζεται αυξημένος αγγίζοντας το 7,8 ενώ η συσχέτιση αυτή είναι καθαρά δόσοεξαρτώμενη. Έτσι πότες που καταναλώνουν εβδομαδιαίως <400 ml αιθανόλης παρουσιάζουν σχετικό κίνδυνο 3,3, αυτοί που καταναλώνουν 400-1000 ml 9,8 και αυτοί που καταναλώνουν πάνω από 1000 ml 17,9 (Matsuo 1988 Hirota 1993). Ο ουδός για την πρόκληση οστεονέκρωσης ανέρχεται στην συνολική κατανάλωση 150 L καθαρής (100%) αιθανόλης που θα πρέπει να γίνει με ένα ρυθμό ≥ 400 ml αυτής, εβδομαδιαίως (Jones 1991).

Οι ασθενείς με οστεονέκρωση οφειλόμενη σε κατάχρηση ονοπνεύματος είναι συνήθως μεγαλύτερης ηλικίας (μέσος όρος ηλικίας 49 έτη), σε σχέση με τους ασθενείς με νέκρωση μηριαίας κεφαλής από άλλες αιτίες που αφορούν κυρίως άτομα της 2^{ης}, 3^{ης} και 4^{ης} δεκαετίας. Επίσης το 97% είναι άνδρες, στο 45% η νόσος είναι αμφοτερόπλευρη και το 90% προσέρχονται με καθίζηση της μηριαίας κεφαλής (Castro 1999). Το τελευταίο υψηλό ποσοστό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι γενικά οι αλκοολικοί παρουσιάζουν μια δυσκολία στο να κάνουν σωστή χρήση των υπηρεσιών υγείας και να περιγράψουν με σαφήνεια την συμπτωματολογία τους.

Γενικώς θεωρείται ότι η παθοφυσιολογία της οστεονέκρωσης της σχετιζόμενης με την κατάχρηση οίνοπνεύματος είναι παρόμοια με εκείνη της οστεονέκρωσης της σχετιζόμενης με λήψη στεροειδών (Mont 1995). Παρόλα αυτά όμως λίγα είναι τα πειραματικά δεδομένα για την παραγωγή ενός μοντέλου πρόκλησης της νόσου σε πειραματόζωα με χορήγηση οίνοπνεύματος. Ένα από τα πιο σύγχρονα και πλήρη μοντέλα είναι αυτό των Wang et al in Vivo (σε κονίκλους) και in vitro (σε καλλιέργειες κυττάρων μυελού των οστών από το μηριαίο νεαρών πειραματόζωων), το οποίο μελετά τις άμεσες συνέπειες του οίνοπνεύματος στο οστόν και το μυελό των οστών (Wang 2003).

Έτσι λοιπόν η κατάχρηση οίνοπνεύματος προκαλεί αύξηση των τριγλυκεριδίων, της χοληστερόλης και των υπεροξειδίων των λιπιδίων στον ορό. Η υπεροξειδωση των λιπιδίων έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση βλαβών στις μεμβράνες που οδηγεί σε εκφύλιση των αρτηριολίων, αρτηριοσκλήρυνση και τελικά σε ισχαιμία της μηριαίας κεφαλής, λόγω ενδαγγειακής πήξης. Στο γεγονός αυτό έρχεται να προστεθεί η απευθείας κυτταροτοξική δράση των υπεροξειδίων των λιπιδίων και των μεταβολιτών του οίνοπνεύματος που προκαλεί ανεπανόρθωτες βλάβες στο υπό ισχαιμία οστεοκύτταρο οδηγώντας το σε κυτταρικό θάνατο.

Η υπερλιπιδαιμία είναι υπεύθυνη για την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα, με συνέπεια αύξηση των προσταγλανδινών. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στα τοιχώματα των μικρών αγγείων οδηγώντας σε αγγειίτιδα. Το ελαϊκό οξύ, που αποτελεί ουδέτερο οξύ, μπορεί να προκαλέσει βλάβες στα τοιχώματα των τριχοειδών πυροδοτώντας διαδικασίες ενδαγγειακής πήξης.

Μια άλλη βλάβη που παρατηρείται είναι η λιπώδης εκφύλιση του ήπατος που οφείλεται τόσο στην τοξικότητα της αιθανόλης όσο και των μεταβολιτών της. Στα ηπατοκύττρα αναγνωρίζονται μεγάλα κυστίδια γεμάτα λίπος. Αυτές οι βλάβες στο ήπαρ είναι δυνατό να ελευθερώνουν κυστίδια λίπους στην κυκλοφορία που σχηματίζουν λιπώδη έμβολα σε περιοχές με ιδιαίτερη αιμάτωση όπως είναι η μηριαία κεφαλή.

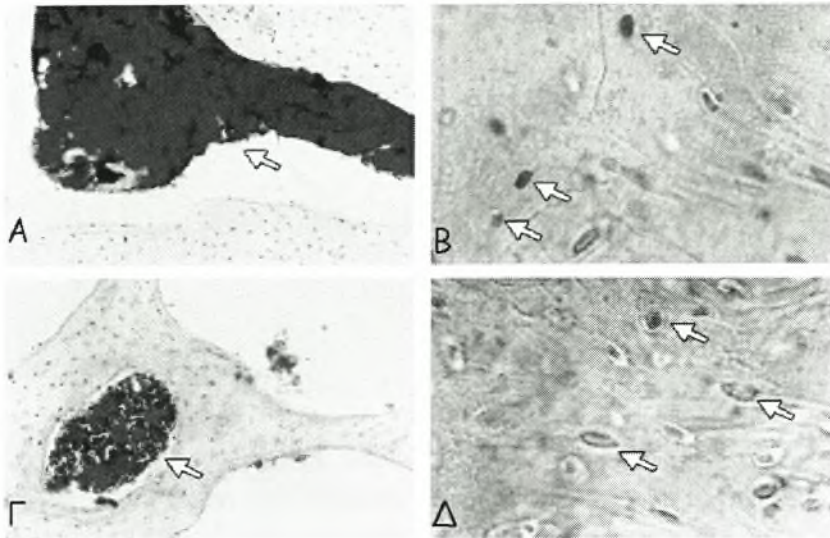
Στη μακροσκοπική εξέταση η μηριαία κεφαλή αναδεικνύεται μαλακή και εύθρυπτη. Μικροσκοπικά διαπιστώνεται υπερτροφία των λιποκυττάρων, και διήθηση του μυελού των οστών με λιποκύτταρα. Έτσι λοιπόν παρατηρείται αύξηση του λιπώδους μυελού και μείωση των αιμοποιητικών στοιχείων. Η αύξηση του όγκου του λιπώδους μυελού προκαλεί αύξηση της ενδοστικής πίεσης και κατ' επέκταση φλεβική στάση, περαιτέρω αύξηση της ενδοστικής πίεσης στο ανένδοτο οστικό διαμέρισμα, μείωση της αρτηριακής διάχυσης και τελικά θρόμβωση των φλεβιδίων. Επίσης παρατηρείται συσσώρευση λιποσταγονιδίων στα οστεοκύτταρα. Σε φυσιολογικές συνθήκες είναι δυνατό να παρατηρηθούν μόνο πολύ λίγα και μικρά σε μέγεθος σταγονίδια λίπους στα ανώριμα οστεοκύτταρα και οστεοβλάστες. Σε συνθήκες κατάχρησης οινοπνεύματος όμως μεγάλα ποσά λίπους συσσωρεύονται σε λιποσταγονίδια που είναι δυνατό να παρεκτοπίσουν και να συμπιέσουν τον πυρήνα. (Εικ. 23).

Μάλιστα τα λιποσταγονίδια αυτά αυξάνονται σε αριθμό και μέγεθος όσο πιο παρατεταμένη είναι η χορήγηση οινοπνεύματος σε σημείο μάλιστα να καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του κυτταροπλάσματος, να συμπιέζουν το πυρήνα και να τον παρεκτοπίζουν περιφερικά. Έτσι κάποια από τα οστεοκύτταρα αυτά γίνονται πυκνωτικά και πεθαίνουν αφήνοντας κενά βοθρία γεγονός που μπορεί να επάγει την οστεονέκρωση (Εικ. 24).

Ένα άλλο αξιόλογο εύρημα είναι η αύξηση του ποσοστού των κενών από οστεοκύτταρα βοθρίων, η οποία μάλιστα φαίνεται πως είναι εξαρτώμενη του χρονικού διαστήματος χορήγησης οινοπνεύματος (Εικ. 25).

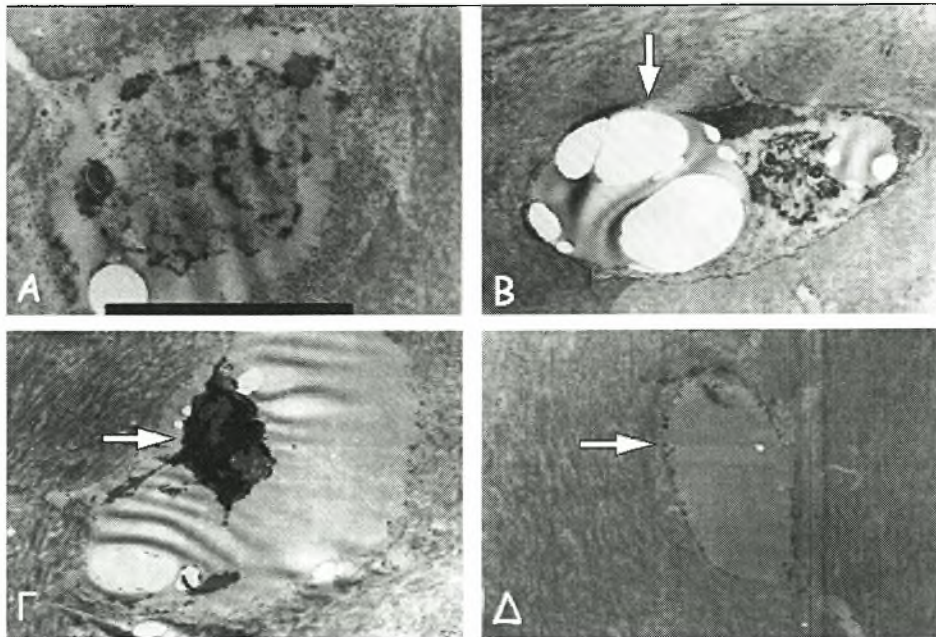
Το γεγονός ότι λιποκύτταρα που περιέχουν κυστίδια τριγλυκεριδίων εμφανίζονται στο μυελό ταυτόχρονα με το ήπαρ, καταδεικνύει ότι το οινόπνευμα έχει άμεση επίδραση πάνω στο μυελό αναγκάζοντάς τον σε παραγωγή λίπους. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την ως τώρα πεποίθηση ότι τα λιπίδια αρχικά εμφανίζονται στο αίμα, φθάνουν στο μυελό των οστών και εκεί συσσωρεύονται σε κυστίδια εντός των κυττάρων (Cui 1997).

Σε κυτταρικό επίπεδο, οι υψηλές συγκεντρώσεις αιθανόλης στις καλλιέργειες κυττάρων του μυελού των οστών προκαλούν μείωση της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης, και μείωση της παραγωγής οστεοκαλσίνης. Έτσι διαταράσσεται η φυσιολογική διαδικασία της διαφοροποίησης των θεμελίων κυττάρων του μυελού των οστών προς οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα. Αντιθέτως παρατηρείται, αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων της παραγωγής κυστιδίων που περιέχουν τριγλυκερίδια. Μάλιστα τα λιποκύτταρα στις καλλιέργειες όπου υπήρχε επίδραση αιθανόλης ήταν μέχρι 249 φορές (ανάλογα με την συγκέντρωση αιθανόλης) περισσότερα από αυτές όπου ο παράγοντας αυτός απουσίαζε (Εικ. 26). Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι το οινόπνευμα επάγει τη διαφοροποίηση των πολυδύναμων θεμελίων κυττάρων προς την κατεύθυνση των λιποκυττάρων. Ταυτόχρονα μειώνει την οστεογένεση και την δυνατότητα ανακατασκευής του οστού καθιστώντας το ευάλωτο σε διαταραχές της ομοιόστασής του.

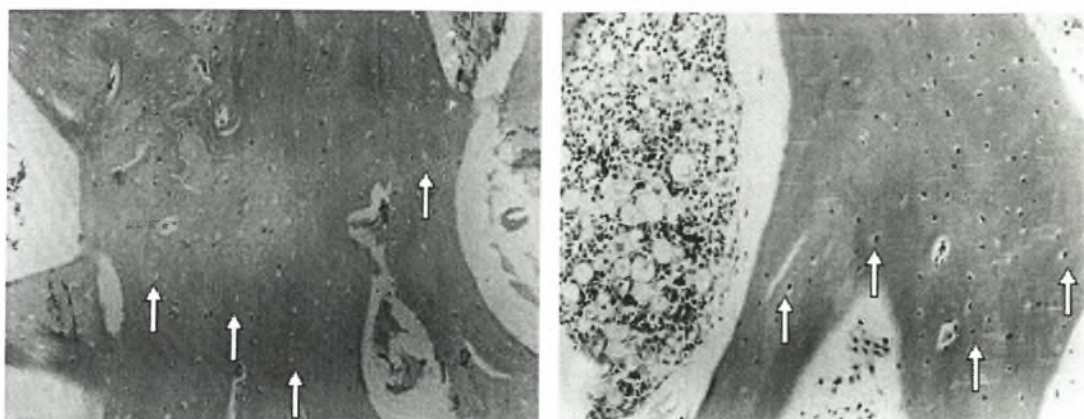


Εικ. 23. Υποχόνδρια περιοχή μηριαίας κεφαλής, δείχνει (Α) συσσώρευση λιποκυττάρων στο μυελό των οστών (βέλος) και (Β) κυστίδια γεμάτα τριγλυκερίδια εντός των οστεοκυττάρων (βέλη) στα πειραματόζωα που χορηγήθηκε

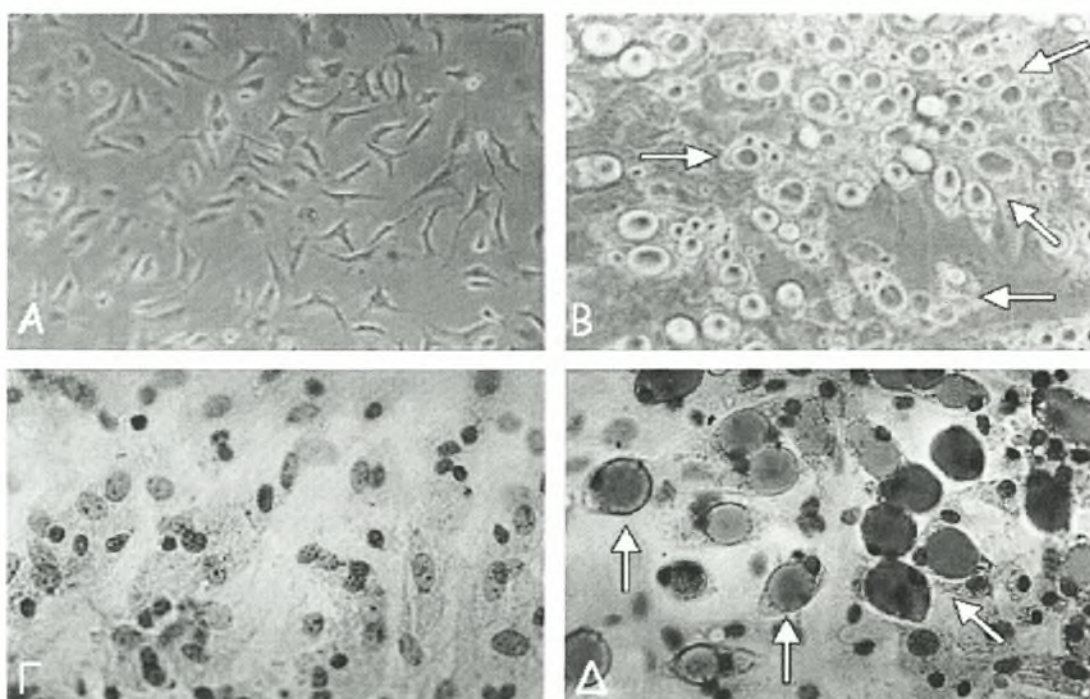
οινόπνευμα. Στην ομάδα ελέγχου δεν παρατηρούνται τέτοιες αλλαγές: (Γ) φυσιολογικός μυελός των οστών (βέλος) και (Δ) οστεοκύτταρα χωρίς κυστίδια τριγλυκεριδίων (βέλη). Χρώση Sudan III και IV, μεγέθυνση Χ200(Α, Γ), Χ1000 (Β, Δ). (Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, MD*; and Wang GJ, Alcohol-Induced Adipogenesis in Bone and Marrow: A Possible Mechanism for Osteonecrosis Clin Orthop 410, pp. 213-224 2003)



Εικ 24. Υποχόνδρια περιοχή μυελού των οστών, μηριαίας κεφαλής. (Α) ένα φυσιολογικό οστεοκύτταρο της ομάδας ελέγχου. Στη ομάδα που χορηγήθηκε οινόπνευμα συστηματικά παρατηρείται (Β) ένα μεγάλο κυστίδιο τριγλυκεριδίων εντός του οστεοκυττάρου, (βέλος), (Γ) οστεοκύτταρο σε φάση πύκνωσης (βέλος) και (Δ) κενό βοθρίο (βέλος). Μεγέθυνση Χ6000. (Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, MD*; and Wang GJ, Alcohol-Induced Adipogenesis in Bone and Marrow: A Possible Mechanism for Osteonecrosis Clin Orthop 410, pp. 213-224 2003)



Εικ. 25. Υποχόνδρια περιοχή μηριαίας κεφαλής. (Αρ) Έξι μήνες μετά καθημερινής χορήγησης οινόπνεύματος παρατηρείται αύξηση του αριθμού των κενών βοθρίων (βέλη). (Δε) Στην ομάδα ελέγχου παρατηρούνται φυσιολογικά οστεοκύτταρα (βέλη). Μεγέθυνση X200. (Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, MD*; and Wang GJ, Alcohol-Induced Adipogenesis in Bone and Marrow: A Possible Mechanism for Osteonecrosis Clin Orthop 410, pp. 213-224 2003)



Εικ. 26. Καλλιέργειες θεμελίων κυττάρων του μυελού (Α) καλλιέργεια για 4 ημέρες. (Β) καλλιέργεια 21 ημερών υπό επίδραση αιθανόλης (0,15 mol/L) όπου σε μικροσκόπιο με πολωμένο φως παρατηρείται συσσώρευση κυστιδίων γεμάτα με τριγλυκερίδια (βέλη). (Γ) στην ομάδα ελέγχου (χωρίς επίδραση αιθανόλης) η χρώση Sudan III καταδεικνύει λίγα μόνο κυστίδια τριγλυκεριδίων. (Δ) συσσώρευση κυστιδίων τριγλυκεριδίων εντός των κυττάρων σε καλλιέργειες 21 ημερών υπό επίδραση αιθανόλης (βέλη). Μεγέθυνση X200 (Α), X400 (Β,Γ,Δ). (Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, MD*; and Wang GJ, Alcohol-

Induced Adipogenesis in Bone and Marrow: A Possible Mechanism for Osteonecrosis Clin Orthop 410, pp. 213-224 2003)

Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και από τους Suh et al. Οι οποίοι καλλιέργησαν κύτταρα μυελού από ασθενείς με νέκρωση μηριαίας κεφαλής λόγω αλκοολισμού και λόγω υποκεφαλικού κατάγματος, όπου διαπίστωσαν «στροφή» της διαφοροποίησης προς την λιπογένεση και ελαττωμένο δυναμικό οστεογένεσης στην ομάδα των αλκοολικών παρότι ήταν οι νεώτεροι ηλικιακά (Suh 2005).

Ωστόσο οι γνώσεις μας στην παθοφυσιολογία της οστεονέκρωσης λόγω κατάχρησης οινοπνεύματος φαίνεται πως δεν είναι επαρκείς ούτε σαφείς, γιατί υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι γενετικοί πολυμορφισμοί παίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη ή όχι οστεονέκρωσης στον πληθυσμό των αλκοολικών (Chao 2003). Οι πολυμορφισμοί αυτοί αφορούν ένζυμα που παίρνουν μέρος στο μεταβολισμό του οινοπνεύματος. Σημαντικότερο των ενζύμων αυτών είναι η δεϋδρογονάση που παρουσιάζεται με δύο αλληλία: το ADH 2*2 και ADH2*1. Ο πολυμορφισμός ADH2*1 ανιχνεύεται με πολύ μικρότερη συχνότητα στους αλκοολικούς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση σε σχέση με αυτούς που αναπτύσσουν κίρρωση ήπατος ή παγκρεατίτιδα (Chao 2003). Επίσης, είναι πολύ συχνότερη η συνύπαρξη οστεονέκρωσης και κίρρωσης ήπατος από ότι οστεονέκρωσης και παγκρεατίτιδας. Η απόκλιση αυτή μπορεί να οφείλεται σε κάποιο άλλο πολυμορφισμό που ενδεχομένως να φέρει ο πληθυσμός αυτός.

1.2.3.5 ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

Κύηση

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται περίπου 35 περιστατικά υγιών γυναικών που κατά την περίοδο της κύησης εμφάνισαν οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής. Ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός δεν είναι σαφής. Ωστόσο, οι διάφορες θεωρίες περιλαμβάνουν τα εξής: α) την εκσεσημασμένη ενδογενή παραγωγή στεροειδών, λόγω αυξημένης λειτουργίας των επινεφριδίων, β) την αυξημένη οστική ανακύκλωση δευτερογενώς στην υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων, γ) την αυξημένη μηχανική καταπόνηση εξαιτίας αύξησης του σωματικού βάρους ή εργώδους τοκετού (Cheng 1982). Η οστεονέκρωση συνήθως εμφανίζεται στο τέλος της κύησης ή αμέσως μετά τον τοκετό (Montella, Urbanias 1999). Χαρακτηριστική είναι η καθυστέρηση στη διάγνωση που υπολογίζει κατά μέσο όρο 10 μήνες από την έναρξη του άλγους. Αυτό συμβαίνει γιατί η συμπτωματολογία συνήθως αποδίδεται σε άλλους παράγοντες σχετιζόμενους με την κύηση. Για να αποφεύγεται λοιπόν η καθυστερημένη διάγνωση σ' αυτή την ομάδα του πληθυσμού απαιτείται υψηλός δείκτης επαγρύπνησης και υποψίας από τον κλινικό ιατρό.

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η ύπαρξη εξάρσεων που απορυθμίζει τον ασθενή. Η μακροχρόνια χρήση στεροειδών θεωρείται δεδομένη για να κρατηθεί η νόσος

σε ύφεση. Ένα ποσοστό 4-15% των ασθενών θα παρουσιάσουν συμπτωματική οστεονέκρωση ενώ ασυμπτωματική οστεονέκρωση θα παρουσιάσει το 40% των ασθενών (Cozen 1998, Mok 2000). Επιπλέον οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν συχνότερα οστεονέκρωση με πολυεστιακές εντοπίσεις (Assouline-Dayan 2002). Οι περισσότερες μελέτες θεωρούν τα κορτικοστεροειδή ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ. Υπάρχουν όμως και μελέτες στις οποίες τα κορτικοστεροειδή δε συσχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου (Assouline-Dayan 2002). Στους ασθενείς με ΣΕΛ, αποτελούν πιθανότατα ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη οστεονέκρωσης οι εξής καταστάσεις:

1. Ο αγγειόσπασμος του τύπου του φαινομένου Raynaud
2. Βλάβες του δέρματος και του σώματος του τύπου συνδρόμου Cushing (πανσεληνοειδές προσωπείο, περικοιλιακή παχυσαρκία, ραγάδες κτλ)
3. Η φλεβοθρόμβωση
4. Η αγγειίτιδα
5. Το κάπνισμα
6. Η προεκλαμψία
7. Η ύπαρξη αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων
8. Η ύπαρξη αντιπηκτικών του λύκου

Αιμορροφιλία

Η αιμορροφιλία είναι δυνατό να έχει αιτιολογική συσχέτιση με την οστεονέκρωση δευτερογενώς, λόγω των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων αιμάθρου (MacNicol 1999). Έτσι λοιπόν ασκείται πίεση στους ανιόντες μεταφυσιακούς κλάδους (πορεύονται επί του αυχένα του μηριαίου, κάτω από τον αρθρικό υμένα) η οποία είναι δυνατό να οδηγήσει σε διαταραχή της αιμάτωσης της κεφαλής.

Αιμοσφαιρινοπάθειες

Η πιο συχνά σχετιζόμενη με την οστεονέκρωση είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα με αποτέλεσμα την παραγωγή παθολογικής αιμοσφαιρίνης S και χαρακτηρίζεται από χρόνια αιμόλυση, συχνές λοιμώξεις και αποφράξεις της μικροκυκλοφορίας που προκαλούν επώδυνες κρίσεις και χρόνιες ιστικές βλάβες. Μεγαλύτερο κίνδυνο εμφανίζουν οι ομοζυγώτες (SS). Τα δρεπανοκύτταρα έχουν μικρότερο χρόνο ζωής, και μειωμένη ικανότητα να αλλάζουν το σχήμα τους κατά την διέλευσή τους από τη μικροκυκλοφορία, ενώ κάτω από ειδικές συνθήκες οδηγούν σε αγγειακή απόφραξη των πολύ μικρών αγγείων. Επειδή ο χρόνος διάβασης από την μικροκυκλοφορία των ερυθροκυττάρων με την παθολογική αιμοσφαιρίνη S είναι μικρότερος από το χρόνο που χρειάζεται να πολυμεριστεί η αιμοσφαιρίνη αυτή τα περισσότερα ερυθροκύτταρα (80%) περνούν από τα τριχοειδή πριν μετατραπούν σε άκαμπτα δρεπανοκύτταρα (Harrison 2004-2005). Οποιαδήποτε όμως καθυστέρηση κατά την διέλευση αυτών των ερυθροκυττάρων από τα τριχοειδή (που στον υγιή πληθυσμό είναι καλά ανεκτή) διαταράσσει τη λεπτή αυτή ισορροπία και έχουμε αποφρακτικά φαινόμενα. Σημαντικός παράγοντας που καθυστερεί τη βατότητα είναι η αυξημένη προσκολλητικότητα που παρουσιάζουν τα ερυθροκύτταρα με αιμοσφαιρίνη SS. Το 5% του πληθυσμού αυτού θα παρουσιάσει συμπτωματική οστεονέκρωση και το 10-40% θα παρουσιάσει ασυμπτωματική οστεονέκρωση (Ware 1999, Milner 1999).

Παράγοντες κινδύνου αποτελούν οι πολύ συχνές κρίσεις δρεπάνωσης, και ο υψηλός αιματοκρίτης. Ωστόσο η οστεονέκρωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα τόσο της απόφραξης των μικρών αγγείων της κεφαλής από τα άκαμπτα δρεπανοειδή αιμοσφαίρια, όσο και της εκ των έξω πίεσης των φλεβιδίων της κεφαλής λόγω υπερπλασίας του μυελού των οστών (Milner 1999). Τέλος σημαντικό είναι το γεγονός ότι είναι πολύ συχνό φαινόμενο η υποτροπή ή η επέκταση των εμφράκτων, επιδεινώνοντας έτσι σημαντικά την έκβαση της νόσου. Έτσι έχει παρατηρηθεί ότι το 87% των συμπτωματικών βλαβών σε διάστημα τριών περίπου ετών θα παρουσιάσουν καθίζηση της μηριαίας κεφαλής. Επίσης σύμφωνα με την καμπύλη Kaplan - Meier στην ίδια μελέτη το 68% των ασυμπτωματικών ισχίων σε διάστημα τεσσάρων ετών θα γίνουν συμπτωματικά (Hernigou 2003).

Νόσος Gaucher

Ανήκει στις νόσους εναπόθεσης, είναι κληρονομική και παρουσιάζεται ένα περιστατικό κάθε 40.000-60.000 άτομα γενικού πληθυσμού (Wenstrup 2002). Οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου β-γλυκοσιδάσης που είναι λυσοσωμικό ένζυμο της μεμβράνης και είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση της γλυκοεγκεφαλοσιδής. Έτσι παρατηρείται εναπόθεση γλυκοεγκεφαλοσιδής εντός των μονοκυττάρων και των μακροφάγων (τα οποία στη συνέχεια ονομάζονται και κύτταρα Gaucher), στο ήπαρ, στο σπλήνα, στους νεφρούς, στους πνεύμονες, στο μυελό των οστών και στα οστά. Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν ηπατοσπληνομεγαλία, οστικά άλγη και οστεοπόρωση (Goldblatt 1978). Περισσότερες από 100 μεταλλάξεις έχουν συσχετιστεί με τη νόσο. Τα πιο συνηθισμένα μεταλλαγμένα αλληλία που προκαλούν την νόσο είναι τα: N370S, L444P, R463C, c.84-85insG, IVS2+IG->A και c.1263-1317del (Korivina 2000). Το φύλο (άνδρες) και η ύπαρξη σπληνεκτομής αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών (Rodrigue 1999). Σύμφωνα με την επικρατέστερη θεωρία τα ιστοκύτταρα του μυελού των οστών φαγοκυτταρώνουν την γλυκοεγκεφαλοσιδάση διογκώνονται αυξάνεται ο όγκος του μυελού των οστών και έτσι αυξάνεται η ενδοστική πίεση με τις γνωστές επακόλουθες συνέπειες. Ωστόσο το μέγεθος των κυττάρων Gaucher είναι τέτοιο που μπορούν να λειτουργήσουν σαν έμβολα και να προκαλέσουν αγγειακή απόφραξη. Η συχνότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης στο πληθυσμό αυτό είναι 34% στα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία ενζυμικής αποκατάστασης και 12% στα άτομα που δεν λαμβάνουν. Η διαφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι στα άτομα στα οποία χορηγείται ενζυμική αποκατάσταση η νόσος έχει εμφανιστεί σε πολύ σοβαρότερη μορφή (Wenstrup 2002).

Αντιμετώπιση της αναπτυξιακής δυσπλασίας του ισχίου.

Η οστεονέκρωση αποτελεί μια από της πιο σοβαρές επιπλοκές όλων των θεραπευτικών επιλογών στην αντιμετώπιση της αναπτυξιακής δυσπλασίας του ισχίου. Η επίπτωσή της σ' αυτήν την ομάδα ασθενών φτάνει το 3-13% και είναι μεγαλύτερη αν το παιδί είναι μικρότερο των 6 μηνών ή συνυπάρχει σοβαρή δυσπλασία κοτύλης (Gregosiewicz 1988). Η οστεονέκρωση είναι αποτέλεσμα άσκησης βίας κατά την προσπάθεια ανάταξης ή της ακινητοποίησης του ισχίου σε ακραίες θέσεις. Η επίπτωση είναι μικρότερη αν η ακινητοποίηση αποφεύγει τις ακραίες θέσεις ή χρησιμοποιούνται συσκευές που επιτρέπουν την κίνηση του ισχίου (Rous 1992).

Επιφυσιολίσθηση μηριαίας κεφαλής.

Η οστεονέκρωση αποτελεί την συνηθέστερη επιπλοκή της επιφυσιολίσθισης της μηριαίας κεφαλής και οφείλεται στην άμεση μείωση της αιμάτωσής της. Η συχνότητα εμφάνισης της επιπλοκής αυτής σχετίζεται άμεσα με την καθυστέρηση στην αντιμετώπιση και ανέρχεται στο 7% αν η ανάταξη γίνει σε λιγότερο από 24 ώρες από το συμβάν και σε 20% αν η ανάταξη γίνει μετά τις 24 ώρες (Assouline-Dayan 2002). Επίσης ακατάλληλοι χειρισμοί κατά την τοποθέτηση στο χειρουργικό τραπέζι και κατά την οστεοσύνθεση μπορεί να αυξήσουν το κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης.

Λοιμώξεις

Η οστεονέκρωση αποτελεί σπάνια επιπλοκή της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν καταγραφεί περί τα 100 περιστατικά ενώ για πρώτη φορά αναφέρονται το 1990. Επίσης υπολογίζεται ότι η ετήσια επίπτωση της οστεονέκρωσης στους ασθενείς αυτούς κυμαίνεται από 0,08% έως 1,33% (Molia 2004). Ένας αριθμός από τους ασθενείς αυτούς δεν είχε άλλους παράγοντες κινδύνου για οστεονέκρωση γεγονός που επιτρέπει να θεωρηθεί η λοίμωξη με HIV αιτιολογικός παράγοντας. Μάλιστα η οστεονέκρωση παρατηρείται στην αρχή της νόσου και για το λόγω αυτό πιθανό να σχετίζεται με ανοσολογικές και μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται από τη λοίμωξη (Assouline-Dayan 2002). Η κυριότερη παρατηρούμενη διαταραχή αφορά το μεταβολισμό των λιπιδίων με εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας (Glesby 2001).

Επίσης υπάρχουν κάποιες αναφορές στη βιβλιογραφία για εμφάνιση οστεονέκρωσης μετά από μηνιγγίτιδοκοκκαιμία και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Campbell 1997).

Νόσος αποσυμπίεσης

Έκθεση σε μεγάλες ή ταχείες αλλαγές της ατμοσφαιρικής πίεσης σχετίζονται με κίνδυνο εμφάνισης νόσου αποσυμπίεσης και οστεονέκρωσης (Gregg 1986). Η οστεονέκρωση αυτής της αιτιολογίας είναι ευθέως σχετιζόμενη με την συχνότητα έκθεσης σε διαδικασίες αποσυμπίεσης και με το μέγεθος της διαφορικής πίεσης κατά της διάρκεια της αποσυμπίεσης. Ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει το σχηματισμό φυσαλίδων αζώτου κατά τη διάρκεια της αποσυμπίεσης. Όμως φαίνεται πως αυτός δεν είναι ο μοναδικός μηχανισμός καθώς, στο 25% των ασθενών δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί η ατελής διαδικασία αποσυμπίεσης ως παράγοντας κινδύνου. Έτσι υπάρχει και η υπόθεση ότι οι φυσαλίδες αζώτου που σχηματίζονται στο λιπώδη μυελό των οστών τελικά συσσωρεύονται στη μικροκυκλοφορία και αυξάνουν την πίεση της φλεβικής παροχέτευσης. Επιπλέον, σύμφωνα με μία άλλη θεώρηση οι φυσαλίδες αζώτου που συσσωρεύονται ενδαγγειακά πυροδοτούν ένα μηχανισμό δευτερογενούς θρόμβωσης που είναι υπεύθυνος για απόφραξη της μικροκυκλοφορίας και τη δημιουργία τμηματικών βλαβών στο οστόν (Jones 1993). Τέλος η ταχεία συμπίεση μπορεί να οδηγήσει σε ενδομυελική φλεβική στάση εξαιτίας εξωτερικής πίεσης και με την συνύπαρξη φυσαλίδων αερίου ενδομυελικά να επάγεται ταχύτατα η θρόμβωση, η ισχαιμία και τελικά η οστεονέκρωση (Chryssanthou 1978, Hutter 2000). Φαίνεται λοιπόν πως καμιά από τις θεωρίες δεν ερμηνεύει πλήρως το φαινόμενο αλλά καθεμιά φωτίζει μια πλευρά του θέματος.

Κάπνισμα

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα αποτελεί βλαπτικό παράγοντα για τα μικρά κυρίως αγγεία (Harrison 2004-2005). Μελέτες λοιπόν που συσχέτισαν το κάπνισμα με την εμφάνιση οστεονέκρωσης έδειξαν ότι στους συνήθεις καπνιστές προστίθεται ένα σχετικός κίνδυνος της τάξεως του 3,9 έως 4,7 (Matsuo 1988, Hirota 1993). Ωστόσο οι συνέπειες του καπνίσματος φαίνεται πως δεν είναι αθροιστικές και το κριτικό όριο των 20 «πακέτων-έτη» που είναι σημαντικό για άλλες παθήσεις (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, Ca πνεύμονος) δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης (Hirota 1993).

Ακτινοβολία

Η εμφάνιση οστεονέκρωσης μετά από ακτινοβολία για την θεραπεία διαφόρων νεοπλασμάτων είναι πολύ καλά τεκμηριωμένη. Η επίπτωση της οστεονέκρωσης της κεφαλής του μηριαίου στους ασθενείς αυτούς είναι περίπου 0,5% (Koo 1994). Η προηγηθείσα χημειοθεραπεία αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης της επιπλοκής. Επίσης οι ηλικιωμένες γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής μετά από συνδυασμό χημειοθεραπείας - ακτινοθεραπείας. Επιπλέον, η εμφάνιση οστεονέκρωσης μετά από ακτινοθεραπεία παρουσιάζει άμεση συσχέτιση με τη συνολική δόση ακτινοβολίας που χορηγήθηκε (Niewald 1996)

Τέλος σύμφωνα με τους Sakata et al το αυξημένο *σωματικό βάρος* και η *βαριά χειρονακτική εργασία* παρουσιάζει κάποια συσχέτιση με την εμφάνιση οστεονέκρωσης χωρίς όμως να αποτελεί σαφή αιτιοπαθογενετικό παράγοντα (Sakata 2003).

Καταλήγοντας λοιπόν συμπεραίνουμε ότι η αιτιοπαθογένεια της οστεονέκρωσης αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό σύστημα. Μερικοί από τους παράγοντες είναι ικανοί από μόνοι τους να προκαλέσουν οστεονέκρωση, κάποιοι άλλοι πρέπει να συνυπάρχουν ώστε η συνεργική τους δράση να οδηγήσει και πάλι στην οστεονέκρωση. Συνοψίζοντας οι καταστάσεις που αποτελούν αιτιοπαθογενετικό παράγοντα ή σχετίζονται με την εμφάνιση οστεονέκρωσης φαίνονται στο Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Καταστάσεις που αποτελούν αιτιολογικό παράγοντα ή παρουσιάζουν συσχέτιση με την εμφάνιση της οστεονέκρωσης μηριαίας κεφαλής

Τραυματική οστεονέκρωση

- Κάταγμα αυχένα του μηριαίου
- Εξάρθρημα ισχίου
- Εξεσημασμένο αίμαρθρο ή αρθρική συλλογή
- Εκτεταμένα εγκαύματα
- Αγγειακό τραύμα

Μη τραυματική οστεονέκρωση

- Πρωτοπαθείς καταστάσεις υπερπηκτικότητας
 - Έλλειμμα αντιθρομβίνης III
 - Έλλειμμα πρωτεΐνης C
 - Έλλειμμα πρωτεΐνης S
- Αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC-R)
- Έλλειμμα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PA)
- Περίσσεια αναστολέα ενεργοποιητού πλασμινογόνου (PAI)

- Δευτεροπαθείς καταστάσεις υπερπηκτικότητας
 - Λήψη στεροειδών φαρμάκων και χημειοθεραπείας
 - Αλκοολισμός
 - Μυελούπερπλαστικά σύνδρομα και κακοήθειες
 - Κύηση
 - Χρήση αντισυλληπτικών
 - Υπερλιπιδαιμίες
 - Ρευματολογικά και νοσήματα του συνδετικού ιστού
 - Αγγειίτιδες
 - Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
 - Νόσος Raynaud
 - Σύνδρομο Ehler - Danlos
 - Σακχαρώδης διαβήτης
 - Αντιφωσφολιπιδαιμικά αντισώματα (APLA)
 - Νεφρωσικό σύνδρομο
 - Παθήσεις ήπατος
- Αιματολογικοί παράγοντες
 - Αιμορροφιλία
 - Αιμοσφαιρινοπάθειες
 - Δρεπανοκυτταρική αναιμία
 - Θαλασαιμία
 - Πολυκυτταραιμία
- Μεταβολικά/ενδοκρινολογικά νοσήματα
 - Υπερπαραθυρεοειδισμός
 - Ουρική αρθρίτιδα
 - Νόσος Cushing
 - Νόσος Gaucher
- Γαστρεντερικά νοσήματα
 - Παγκρεατιτίδα
 - Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
- Λοιμώξεις
 - HIV
- Ορθοπαιδικές παθήσεις
 - Συγγενές εξάρθρημα του ισχίου
 - Νόσος Legg-Calve-Perthes
- Εξωγενής διαιτητικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες
 - Κάπνισμα
 - Νόσος αποσυμπίεσης
- ΙΑτρογενείς
 - Ακτινοβολία
 - Αιμοδιάλυση

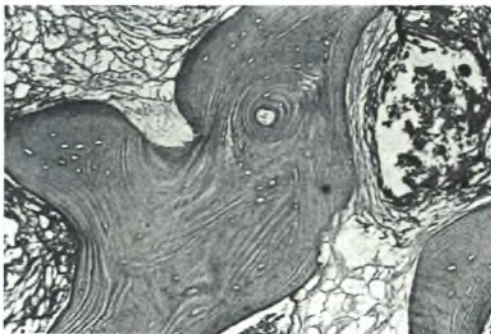
Ιδιοπαθής

1.2.4 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

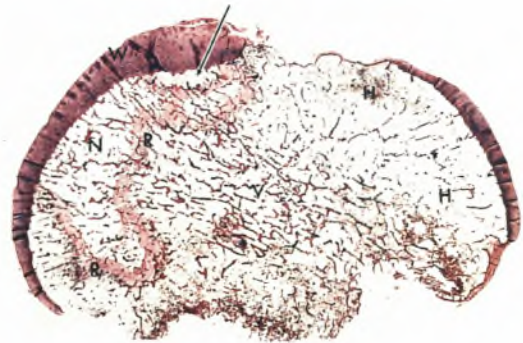
Ιστική ισχαιμία λίγων ωρών είναι δυνατό να προκαλέσει οστική νέκρωση. Εφόσον το οστόν είναι φρέσκο και η μονιμοποίηση γίνει γρήγορα και άρτια ο οστικός θάνατος αναγνωρίζεται στο μικροσκόπιο με απώλεια των οστεοκυτάρων από τα βοθρία τους (Εικ. 27). Το εύρημα όμως αυτό πρέπει να αξιολογείται με κριτική διάθεση γιατί α) έχει παρατηρηθεί διατήρηση των πυρήνων στα οστεοκύτταρα και μετά από 48 ώρες ως 4 εβδομάδες πλήρους ιστικής ανοξίας β) εστιακή απώλεια οστεοκυτάρων μπορεί να παρατηρηθεί τόσο σε παιδιά όσο και σε ηλικιωμένους, γ) απώλεια οστεοκυτάρων μεμονωμένη ή εστιακή είναι δυνατό να επισυμβεί λόγω κακής μονιμοποίησης, καθώς και κατά τη διαδικασία αφαλάτωσης του οστού. (Aaron RK 2001). Χαρακτηριστικό είναι ότι στην οστεονέκρωση η απώλεια των οστεοκυτάρων έχει γεωγραφική κατανομή (Εικ. 28).

Οι οστεονεκρωτικές βλάβες διαιρούνται μορφολογικά σε δύο κατηγορίες:

- α) στις ενδομελικές βλάβες (συνήθως ασυμπτωματικές ή μικρής κλινικής σημασίας)
- β) στις παρααρθρικές βλάβες που είναι δυνατό να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της άρθρωσης και αναπηρία του σκέλους όταν συμβεί κατάρρευση της αρθρικής επιφάνειας που θα ακολουθηθεί από δευτεροπαθείς οστεοαρθρικές αλλοιώσεις.



Εικ. 27. Ιστολογική εικόνα οστεονέκρωσης: χαρακτηρίζεται από νέκρωση οστεοκυτάρων, άδεια βοθρία και εστιακή νέκρωση του μυελού. (Aaron, RK. *Concepts of the Pathogenesis of Osteonecrosis Techniques in Orthopaedics: Volume 16(1) March 2001 pp 101-104*)



Εικ. 28. οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής χρώση αιματοξυλίνης ηωσί-νης. Η γεωγραφική κατανομή της νεκρωμένης περιοχής (N) του οστίτη ιστού είναι χαρακτηριστική.

Οι **ενδομελικές βλάβες** αφορούν συχνότερα τη διάφυση του μηριαίου, της κνήμης και του βραχιονίου. Συνηθέστερα σχετίζονται με αιμοσφαιρινο-πάθειες, νόσο αποσυμπίεσης, ενώ μπορεί να εμφανιστούν και μετά από λήψη στεροειδών.

Μακροσκοπικά αντιπροσωπεύουν περιοχές σαφώς αφοριζόμενες κιτρινωπού μυελού των οστών, με όρια ανώμαλα που περιβάλλεται από μια αιμορραγική ζώνη.

Μικροσκοπικά στο κέντρο της βλάβης παρατηρούνται νεκρωμένες οστεοδοκίδες περιβαλλόμενες από επίσης νεκρωμένο μυελό των οστών. Αυτή η περιοχή νεκρού ιστού περιβάλλεται συχνά από μια φαιά ανώμαλου σχήματος κολλαγονώδη «κάψα», που αντιστοιχεί σε νεκρές οστεοδοκίδες με ή χωρίς εναπόθεση νέου ζωντανού οστού

(έρπουσα εναπόθεση). Έξω από την κάψα αυτή ανευρίσκεται ζωντανός λειτουργικός μυελός των οστών (Bullough 1997).

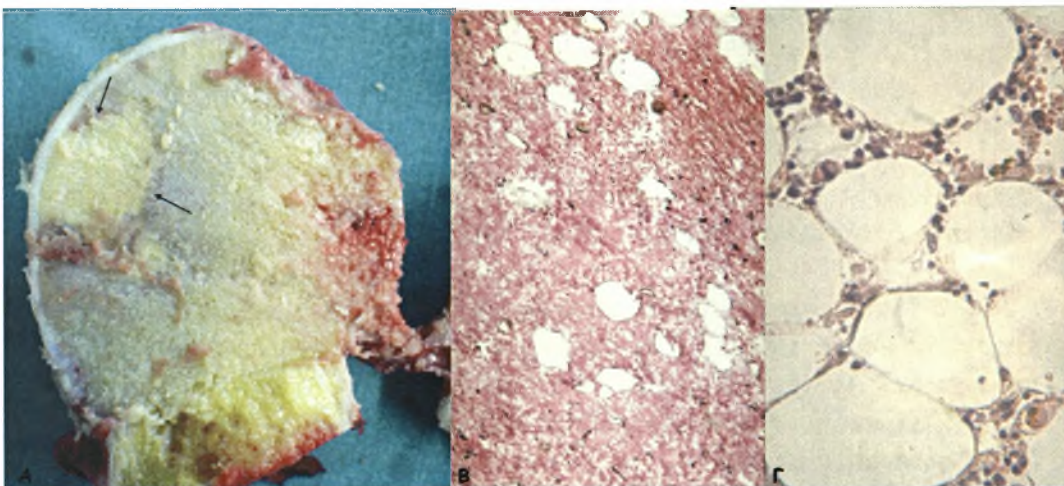
Οι **παρααρθρικές βλάβες** αφορούν το υποχόνδριο οστόν και απαντούνται συχνότερα στην κεφαλή του μηριαίου και του βραχιονίου αλλά και στους μηριαίους κονδύλους, τον αστράγαλο και τους κονδύλους του βραχιονίου.

Μακροσκοπικά αντιπροσωπεύουν βλάβες ακριβώς κάτω από τον αρθρικό χόνδρο, σφηνοειδούς σχήματος, ποικίλης έκτασης και πάχους, που αντιστοιχεί σε κιτρινωπό, θαμπό μυελό και νεκρωμένο οστίτη ιστό. Η περιοχή αυτή διαχωρίζεται από την παρακείμενη του φυσιολογικού σπογγώδους οστού με μια στενή ζώνη ερυθρού χρώματος. **Μικροσκοπικά** η ζώνη αυτή αντιστοιχεί σε αγγειοβριθή κοκκιώδη ιστό ή/και πυκνό συνδετικό ιστό.

Ιστολογικά αναγνωρίζονται τέσσερα στάδια οστεονέκρωσης (Bullough 1997):

Στάδιο I

Το σχήμα του οστού και της άρθρωσης δεν παρουσιάζει μακροσκοπικές αλλοιώσεις. Χαρακτηρίζεται από νέκρωση των οστεοδοκίδων και του μυελού, χωρίς παρουσία στοιχείων επιδιόρθωσης. **Μακροσκοπικά** αναγνωρίζεται σφηνοειδής νεκρωτική περιοχή, κιτρινωπού θαμπού χρώματος με όψη και σύσταση κιμωλίας. Η περιοχή αυτή περιχαρακώνεται από μια λεπτή ζώνη υπεραιμίας. Η αρχιτεκτονική των οστεοδοκίδων δεν είναι διαταραγμένη τόσο στην μακροσκοπική παρατήρηση όσο και στην μικροακτινογράφιση του δείγματος. **Μικροσκοπικά** ο αρθρικός χόνδρος μέχρι την περιοχή ασβεστοποίησης είναι φυσιολογικός ενώ στη θέση που οστεοποιείται έχει νεκρωθεί. Ο μυελός των οστών στην περιοχή αυτή έχει αντικατασταθεί από άμορφο ακυτταρικό υλικό. Ενώ από ρήξη των λιποκυττάρων έχουν σχηματιστεί κύστες (Εικ. 29). Το λίπος που διαχύθηκε στον εξωκυττάριο χώρο με την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου σαπωνοποιείται. Οι οστεοδοκίδες είναι ακυτταρικές με κενά βοθρία. Οι οστεοκλάστες παρουσιάζουν συσώρευση στα όρια της νεκρωμένης περιοχής, ενώ μεταξύ των νεκρών οστεοδοκίδων, στην περιφέρεια της βλάβης, παρατηρούνται άφθονες ινοβλάστες και νεοσχηματισθέντα τριχοειδή.

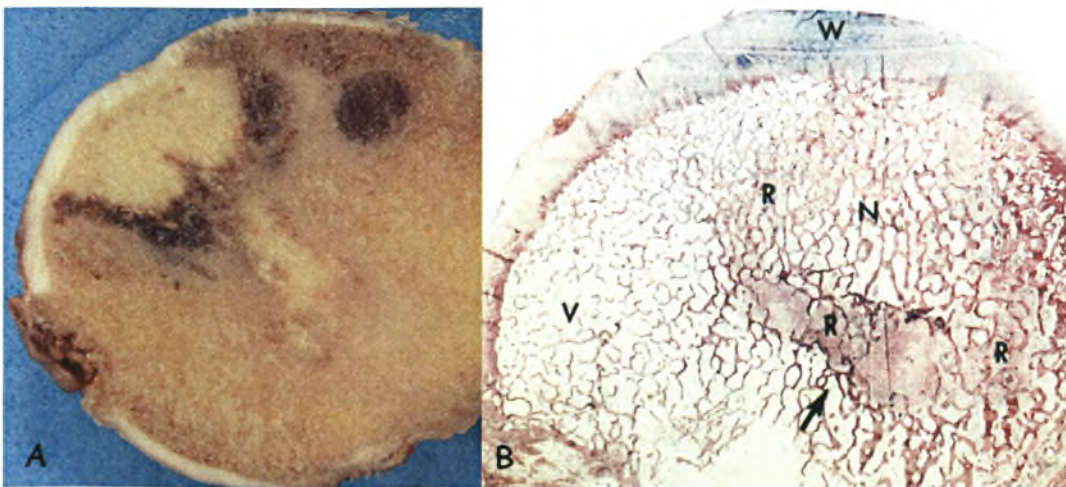


Εικ. 29. οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής σταδίου I. Α) μακροσκοπικά παρατηρείται το οστικό έμφρακτο στην υποχόνδρια περιοχή, κιτρινωπής χροιάς, το οποίο περιβάλλεται από λεπτή ζώνη υπεραιμίας (βέλη). Ο χόνδρος και το σχήμα της μηριαίας κεφαλής

παραμένουν φυσιολογικά. Β) χρώση αιματοξυλίνης ηωσίνης όπου παρατηρείται νέκρωση του μυελού και αντικατάστασή του από άμορφο ακυτταρικό υλικό με δημιουργία κυστικών σχηματισμών από τη ρήξη των λιποκυττάρων. Γ) σε μεγαλύτερη μεγέθυνση παρατηρούνται νεκρά και άδεια λιποκύτταρα.

Στάδιο ΙΙ

Το σχήμα του οστού και της άρθρωσης συνεχίζουν να διατηρούνται. Στην περιφέρεια της νεκρωμένης περιοχής αναγνωρίζονται μηχανισμοί επιδιόρθωσης. *Μακροσκοπικά* η ζώνη υπεραϊμίας του σταδίου Ι είναι σκληρυντική, πεπαχυσμένη και με χρώμα κιτρινόμαυρο και λευκό. *Μικροσκοπικά* η νεκρωτική περιοχή εμφανίζει ένα ζωνοειδές πρότυπο. Κεντρικά υπάρχουν νεκρωμένες οστεοδοκίδες και νεκρωμένος μυελός των οστών. Στην περιφέρεια της περιοχής αυτής παρατηρείται διήθηση από φλεγμωνώδη κύτταρα (πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και κυρίως μακροφάγα, με φαγοκυτταρωμένο λίπος από τα κατεστραμμένα λιποκύτταρα). Στην περιοχή αυτή ανευρίσκονται άφθονες ινοβλάστες και επίσης παρατηρείται δραστηριότητα νεοαγγειωσης. Η δομή λοιπόν αυτή προσομοιάζει με μέτωπο εκκαθάρισης και σχετικής αποκατάστασης της νεκρωμένης παρυφής με πλήρωση του κενού χώρου, που προκύπτει από τη φαγοκυττάρωση των κυτταρικών ρακών, με συνδετικό ιστό. Επί τα εκτός αυτού του μετώπου παρατηρείται συσσώρευση οστεοβλαστών οι οποίες επικαλύπτουν τις νεκρές οστεοδοκίδες με νέο οστόν με μια διαδικασία γνωστή ως «έρπουσα εναπόθεση» Εικ. 30 (Glimcher 1977). Οι οστεοκλάστες σε άλλοτε όλο βάθος από αυτό το μέτωπο επαναδόμησης, απομακρύνουν τα νεκρά οστικά απολήμματα. Γίνεται λοιπόν μια προσπάθεια από τους ανωτέρω μηχανισμούς προς την κατεύθυνση της διατήρησης τόσο της δομικής όσο και της λειτουργικής ακεραιότητας του οστού. Στο στάδιο αυτό απεικονιστικά η οστεονέκρωση φαίνεται ακτινοσκιερή ενώ στον σπινθηρογραφικό έλεγχο παρουσιάζεται με αυξημένη πρόσληψη ραδιοφαρμάκου.

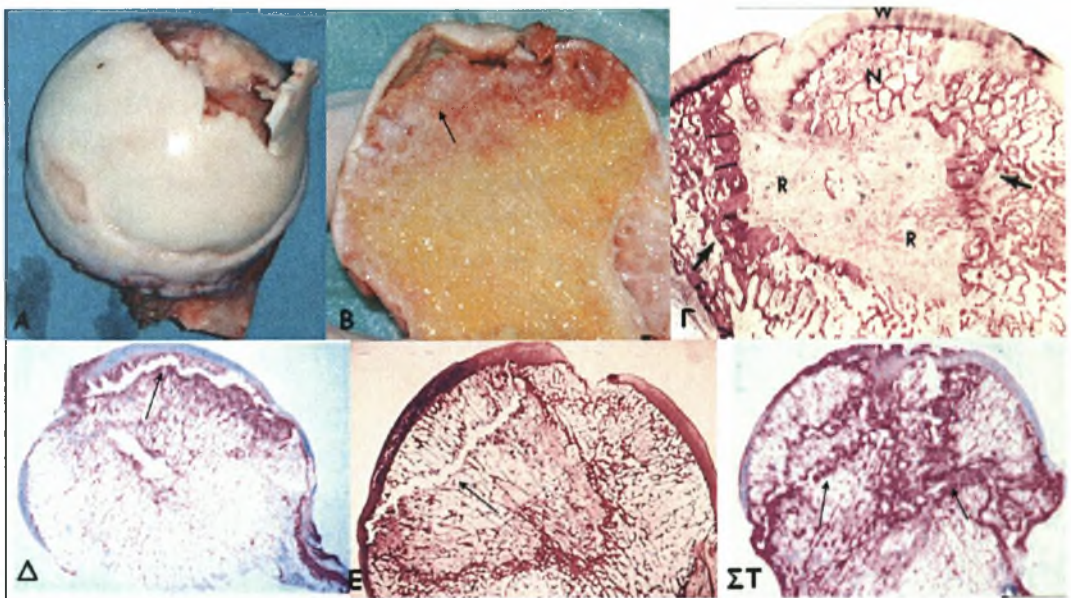


Εικ. 30. οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής σταδίου ΙΙ. Α) Το σχήμα της μηριαίας κεφαλής και ο χόνδρος παραμένουν φυσιολογικά. Η ζώνη υπεραϊμίας μεταξύ νεκρωμένου και φυσιολογικού οστίτη ιστού είναι πεπαχυσμένη και σκωριόχρωμη. Β) μικροσκοπικό παρασκεύασμα (χρώση αιματοξυλίνης- ηωσίνης) παρατηρείται η περιχαράκωση της νεκρωμένης περιοχής και η δημιουργία μιας ζώνης επαναδόμησης (R) όπου

παρατηρείται η εναπόθεση άωρου οστίτη οστού σε μια προσπάθεια αποκατάστασης των νεκρωμένων οστεοδοκίδων που αποδομούνται.

Στάδιο III

Το σχήμα του οστού και της άρθρωσης παρουσιάζεται αλλοιωμένο. Η νεκρωμένη περιοχή καταρρέει και κατά συνέπεια η αρθρική επιφάνεια παρουσιάζει χαρακτηριστική καθίζηση. *Μακροσκοπικά* παρατηρείται κατακερματισμός του αρθρικού χόνδρου με αποκόλληση αυτού από το υποκείμενο υποχόνδριο οστού. Διαπιστώνεται ότι η καθίζηση οφείλεται σε κάταγματα των οστεοδοκίδων του υποχονδρίου οστού. Τα κατάγματα αυτά μπορεί να συμβαίνουν α) αμέσως κάτω από τη ζώνη του οστεοποιημένου χόνδρου, β) στη κεντρική μοίρα της νεκρωμένης περιοχής και γ) στην περιοχή επανορθωτικών διεργασιών. Στις απεικονιστικές μεθόδους το γραμμοειδές κάταγμα κάτω από τη ζώνη του οστεοποιημένου χόνδρου εμφανίζεται σαν ημισεληνοειδής ακτινοδιαυγαστική περιοχή που είναι γνωστή στη βιβλιογραφία σαν «crescent sign». *Μικροσκοπικά* οι κατεαγείς οστεοδοκίδες φαίνονται σαν οστικά αποτρίμματα, με ή χωρίς παρουσία τμημάτων χόνδρου στην υπερκείμενη επιφάνειά τους. Στη ζώνη όπου έχουν αρχίσει οι μηχανισμοί επανόρθωσης παρατηρείται άφθονη ποσότητα ινώδους συνδετικού ιστού, καθώς και άλλοτε άλλου βαθμού οστεοβλαστική δραστηριότητα με παραγωγή νέου οστού Εικ 31.

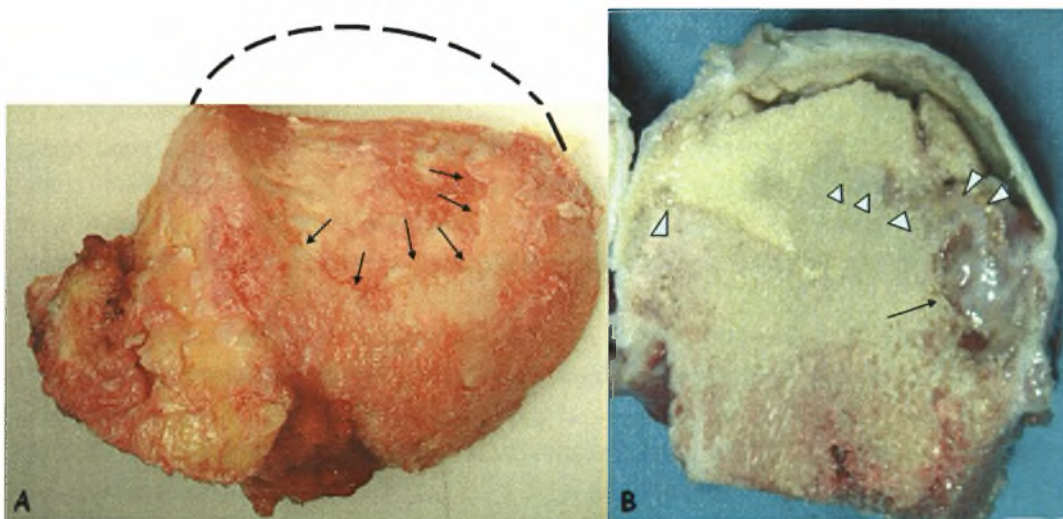


Εικ. 31. οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής σταδίου III. Α, Β) μακροσκοπικά παρασκευάσματα όπου η μηριαία κεφαλή έχει χάσει τη σφαιρικότητά της και ο αρθρικός χόνδρος παρατηρείται αποκολλημένος από το υποκείμενο οστό και κατακερματισμένος. Επίσης παρατηρείται υποχόνδριο κάταγμα και η ημισεληνοειδής περιοχή που αντιστοιχεί στο «crescent sign» (βέλος). Γ) μικροσκοπικό παρασκεύασμα (χρώση αιματοξυλίνης- ηωσίνης) όπου παρατηρείται επίσης το υποχόνδριο κάταγμα, και η δραστήρια στο στάδιο αυτό ζώνη επανόρθωσης (R) όπου σημειώνεται η παραγωγή άωρου οστίτη ιστού. Στα παρασκευάσματα Δ-ΣΤ αναδεικνύεται το σημείο στο οποίο έχει

επισυμβεί το κάταγμα των νεκρωμένων οστεοδοκίδων (βέλη). Στη ζώνη του οστεοποιημένου χόνδρου (Δ), στη κεντρική μοίρα της νεκρωμένης περιοχής (Ε) και στην περιοχή επανορθωτικών διεργασιών (ΣΤ).

Στάδιο IV

Παρατηρούνται τα ευρήματα του στάδιο III και επιπροσθέτως εμφανίζονται εκφυλιστικές αλλοιώσεις του τύπου της δευτεροπαθούς οστεοαρθρίτιδας. *Μακροσκοπικά* παρατηρείται αποπλάτυση και κατάρρευση της αρθρικής επιφάνειας καθώς και καταστροφή με οστεοποίηση του υπερκείμενου αρθρικού χόνδρου. Είναι χαρακτηριστικό ότι τα οστεόφυτα δεν εμφανίζονται στον ίδιο βαθμό με την αμιγώς εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα όπου προεξάρχουν. Στην περιοχή της οστεονέκρωσης είναι εμφανής η παρουσία πυκνού συνδετικού ιστού, με υπολείμματα αρθρικού χόνδρου που περιβάλλεται από πυκνό οστίτη ιστό (Εικ. 32). *Μικροσκοπικά* παρατηρούνται τμήματα νεκρωμένου χόνδρου και οστού μέσα σε ινώδη ή ινοχόνδρινο ιστό με παρουσία άωρου οστού και αγγειοβριθούς κοκκιώδους ιστού. Οι αρθρικές επιφάνειες καλύπτονται από πυκνό, σκληρυντικό πεταλιώδες ή και άωρο οστού. Σε πολύ βαριές - παραμελημένες καταστάσεις - δύο είναι τα διαγνωστικά σημεία υπέρ της οστεονέκρωσης α) η απουσία σαφούς οστεοποίησης της αρθρικής επιφάνειας και β) η παρουσία οστικών ή χόνδρινων αποτριμμάτων μέσα στον αρθρικό θύλακο.



Εικ. 32. οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής σταδίου III. Α) μακροσκοπικό παρασκεύασμα όπου παρατηρείται η έντονη καθίζηση της αρθρικής επιφάνειας, το φυσιολογικό ύψος της κεφαλής ανέρχεται στη διακεκομμένη γραμμή, ενώ παρατηρείται και απογύμνωση της αρθρικής επιφάνειας από χόνδρο (βέλη). Β) έτερο μακροσκοπικό παρασκεύασμα σε διατομή όπου παρατηρείται η αναπτυξη εκφυλιστικών κύστεων (βέλος) και η παρουσία πυκνού συνδετικού ιστού στα όρια τις βλάβης (αιχμές βελών).

1.2.5 ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η πραγματική φυσική ιστορία της νόσου μπορεί να κατανοηθεί από την παρακολούθηση ασθενών οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε καμία θεραπεία ή ακολουθήσαν μόνο προφυλακτικά μέτρα (π.χ. αποφόρτιση). Επιπροσθέτως επειδή η αιτιολογία της οστεονέκρωσης είναι πολυπαραγοντική είναι σκόπιμο να μελετηθούν ασθενείς με οστεονέκρωση από διαφορετικές αιτιολογίες (Jones 2004).

Η νόσος παρά το γεγονός ότι στο μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζει συμπτώματα από το ένα ισχίο κατά τη διάγνωσή της, θα γίνει αμφοτερόπλευρη σε ποσοστό 44,5-55% στα επόμενα δύο έως τρία χρόνια (Jacob 1992, Assouline-Dayan 2002).

Επίσης η συνηθέστερη έκβαση για ένα προσβεβλημένο ισχίο είναι η επιδείνωση και τελικά η καθίζηση και καταστροφή της κεφαλής. Έτσι λοιπόν συμπτωματικά ισχία με οστεονέκρωση αλλά χωρίς καθίζηση κατά τη διάγνωση, σημειώνουν Harris Hip Score > 70 (βαθμολογία <70 θεωρείται αποτυχία του ισχίου), τον πρώτο χρόνο 60%, το δεύτερο 43,3%, στα πέντε χρόνια το 38,9% και στα δέκα το 37,2% (Ito 2003). Ωστόσο επί διαφορετικής αιτιολογίας ο ρυθμός επιδείνωσης μπορεί να είναι διαφορετικός. Έτσι σε ένα ομοιογενή πληθυσμό με δρεπανοκυτταρική αναιμία, τα συμπτωματικά ισχία με σφαιρική κεφαλή κατά τη διάγνωση, παρουσίασαν καθίζηση στην πενταετία σε ποσοστό 87% (Hernigou 2003). Παρόλο λοιπόν που τα ποσοστά εμφάνισης οστεονέκρωσης και καθίζησης στο ετερόπλευρο ισχίο ποικίλουν ανάλογα με τη μελέτη και την αιτιολογία, εντούτοις ένα «σιωπηλό» ισχίο επί υπάρξεως οστεονέκρωσης στο ετερόπλευρο θα πρέπει να θεωρείται υψηλού κινδύνου και να υποβάλλεται σε τακτικούς ελέγχους προκειμένου να επιτευχθεί έγκαιρη διάγνωση (Brandey 1993).

Ένας πιθανός μηχανισμός που ερμηνεύει τη σταδιακή επιδείνωση της νόσου μέχρι την καθίζηση και την καταστροφή της μηριαίας κεφαλής είναι η παρατηρούμενη υποτροπή στην δημιουργία οστικών εμφράκτων (Kim 2003). Το οστικό έμφρακτο δηλαδή, δεν είναι ένα φαινόμενο που έγινε μια χρονική στιγμή στο παρελθόν αλλά μια παθολογική διαδικασία που μπορεί να επαναληφθεί και να έχει αθροιστικό αποτέλεσμα.

1.2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής είναι τις περισσότερες φορές μια νόσος εξελισσόμενη και επιδεινούμενη με το χρόνο με τελικό αποτέλεσμα την καθίζηση, την ανάπτυξη οστεοαρθριτικών αλλοιώσεων και καταστροφή της άρθρωσης του ισχίου. Έτσι λοιπόν αν στόχος της θεραπευτικής ομάδας είναι η διάσωση της μηριαίας κεφαλής ή η διατήρηση της λειτουργικότητάς της για όσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα είναι εφικτό τότε η πρώιμη διάγνωσή της είναι ουσιαστική για μια έγκαιρη και επιτυχημένη θεραπεία (Belmar 2004). Δεδομένου μάλιστα ότι η νόσος αφορά άτομα παραγωγικής ηλικίας, με αυξημένες κινητικές δραστηριότητες και ανάγκες τότε ο παραπάνω στόχος είναι επιβεβλημένος.

1.2.6.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ο πόνος είναι το πιο συχνά εμφανιζόμενο σύμπτωμα. Συνήθως εντοπίζεται στη βουβωνική χώρα, ενώ είναι δυνατό να αντανακλά κατά σειρά συχνότητας στην προσθία ή στην προσθία - έσω επιφάνεια του μηρού και το γλουτό και σχεδόν πάντα αφορά αρχικά τουλάχιστον το ένα ισχίο (Εικ 32) (Rodriguez-Merchan 2000). Ο πόνος μπορεί να είναι αρχικά ήπιος και ασαφής, συχνότερα στην έναρξη της νόσου,

που είναι και η πιο δόλια, ιδιαίτερα αν δεν υπάρχει έντονη υποψία για την ύπαρξη της νόσου όπως συμβαίνει στην ιδιοπαθή οστεονέκρωση. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου η έναρξη των συμπτωμάτων είναι ιδιαίτερα έντονη. Αυτό συμβαίνει κυρίως στην τραυματικής αιτιολογία οστεονέκρωση (Ficat 1985, Marcus 1973). Τέλος σπάνια η συμπτωματολογία μπορεί να είναι κεραυνοβόλος και ιδιαίτερα θορυβώδης όπως παρατηρείται σε μαζικά έμφρακτα που συμβαίνουν στη νόσο Gaucher, στη νόσο αποσυμπίεσης και στις αιμοσφαιρινοπάθειες. (Moran 1995). Συνήθως το άλγος αυξάνεται με την καταπόνηση της άρθρωσης ενώ σε προχωρημένα στάδια εμφανίζεται ακόμα και στην ανάπαυση και για την ανακούφιση του αρρώστου είναι αναγκαία η λήψη αναλγητικών (Assouline-Dayan 2002).



Εικ. 32. Εντόπιση και αντανάκλαση του άλγους επί οστεονέκρωσης δεξιού ισχίου.

Κατά τη κλινική εξέταση το εύρος κίνησης είναι φυσιολογικό στην αρχή αλλά βαθμιαία παρουσιάζει περιορισμό. Ωστόσο οι κινήσεις μπορεί να περιορίζονται από το άλγος. Επίσης, συνήθως παρατηρείται χωλότητα η οποία μάλιστα μπορεί να συνοδεύεται από φυσιολογική ακτινογραφία.

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η σαφής αιτιολογία του άλγους στην οστεονέκρωση είναι δεν είναι απολύτως γνωστή ενώ θεωρείται πολυπαραγοντική (Belmar 2004). Οι ασθενείς που πάσχουν από προχωρημένη οστεονέκρωση με καθίζηση της μηριαίας κεφαλής αναφέρουν κατά κανόνα εντονότερα συμπτώματα άλγους σε σύγκριση με εκείνους που η κεφαλή δεν έχει χάσει τη σφαιρική της. Ταυτόχρονα δε, εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση. Επίσης, στους ασθενείς που δεν παρατηρείται καθίζηση της κεφαλής η ένταση του άλγους δεν σχετίζεται με το μέγεθος της βλάβης, ούτε με την έκβαση της νόσου (Belmar 2004). Αντίθετα το μέγεθος της βλάβης σχετίζεται με την έκβαση της νόσου (Koo 1997, Steinberg 1999). Τέλος, η οστεονέκρωση πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από ένα πολύ μεγάλο αριθμό παθήσεων του ισχίου που στα αρχικά στάδια τους είναι δυνατό να έχουν παρόμοια κλινική εικόνα Πίνακας 3 (Manaster 2000)

Πίνακας 3. Διαφοροδιάγνωση οστεονέκρωσης:

Λανθάνων τραύμα

Οφρύος κοτύλης

Εμπιεστικό κάταγμα κεφαλής μετά από εξάρθημα

Κάταγμα εκ καταπονήσεως του αυχένα

Απαραεκτήπιστο οστεοπορωτικό κάταγμα του αυχένα

Λοίμωξη

Παροδικό οίδημα μυελού

Αρθροπάθειες

Σπονδυλοαρθροπάθεια

Ρευματοειδή αρθρίτιδα

Οστεοαρθρίτιδα

Ψευδοουρική αρθρίτιδα

Χονδρασβέστωση

Λαχνοοζώδης υμενίτιδα

Συνοβιακή οστεοχονδρομάτωση

Όγκοι

Κακοήθεις

Σαρκώματα

Λέμφωμα

μεταστατικοί

Καλοήθεις

Οστεοειδές οστέωμα

Χονδροβλάστωμα

Δυσπλασία του ισχίου

Συνδρομο μηροκοτυλιαίας προστριβής

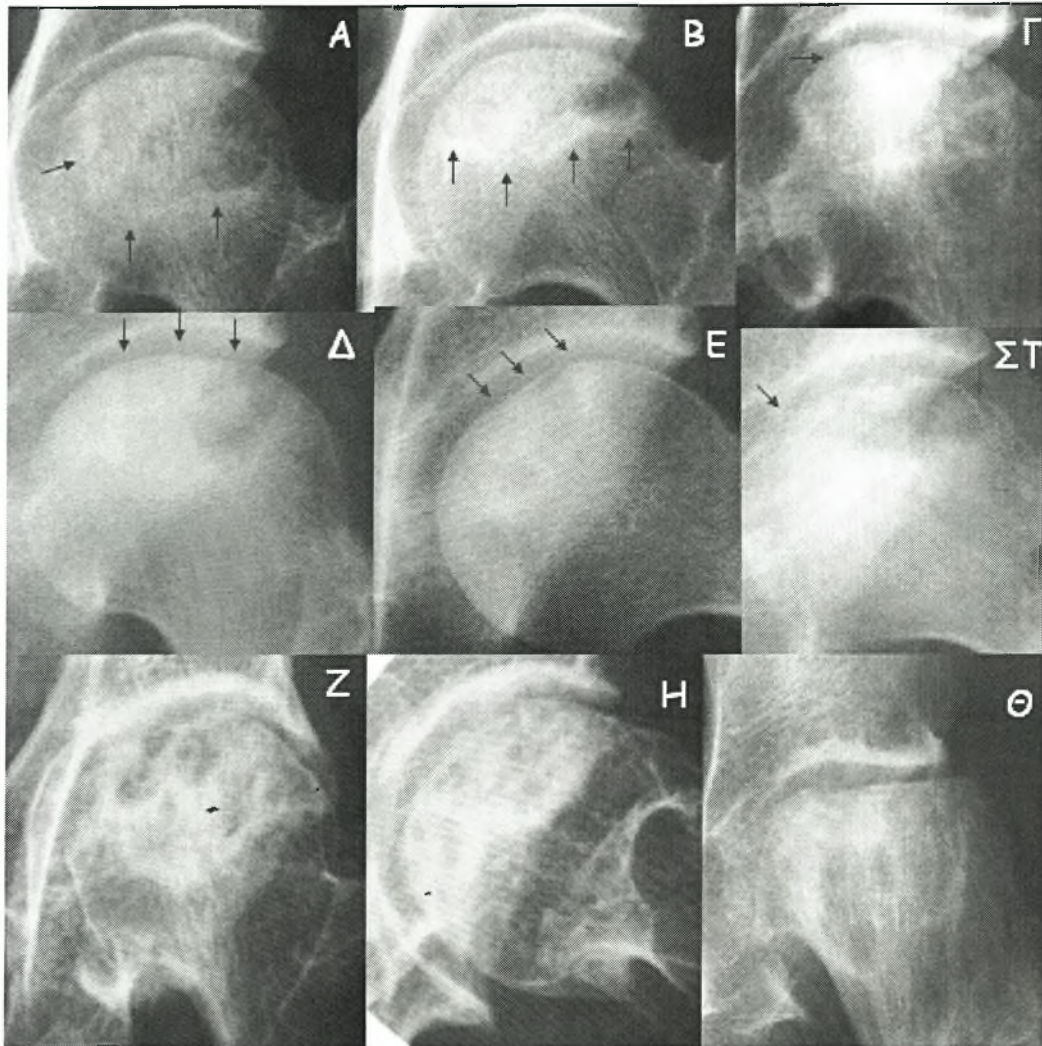
1.2.6.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η απεικονιστική διερεύνηση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής περιλαμβάνει τις απλές ακτινογραφίες, το σπινθηρογράφημα, την υπολογιστική τομογραφία και την μαγνητική τομογραφία.

1.2.6.2.1 ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ

Η μελέτη με ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθια και βρατραχοειδή προβολή είναι η πρώτη απεικονιστική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε στη διερεύνηση της οστεονέκρωσης του ισχίου. Η ειδικότητα των ακτινογραφιών είναι πολύ καλή. Ωστόσο η ευαισθησία τους δεν βρίσκεται στα ίδια επίπεδα ιδιαίτερα για βλάβες στα αρχικά στάδια της νόσου, ή μικρού μεγέθους, οι οποίες είναι δυνατό να διαφύγουν της διάγνωσης (Hayes 1997, Assouline-Dayan 2002). Τα τυπικά ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου, την εναλλαγή περιοχών σκλήρυνσης και διαύγασης (που αποτελούν και το πιο πρώιμο εύρημα), την υποχόνδρια ημισελήνοειδή γραμμή (Crescent sign) η

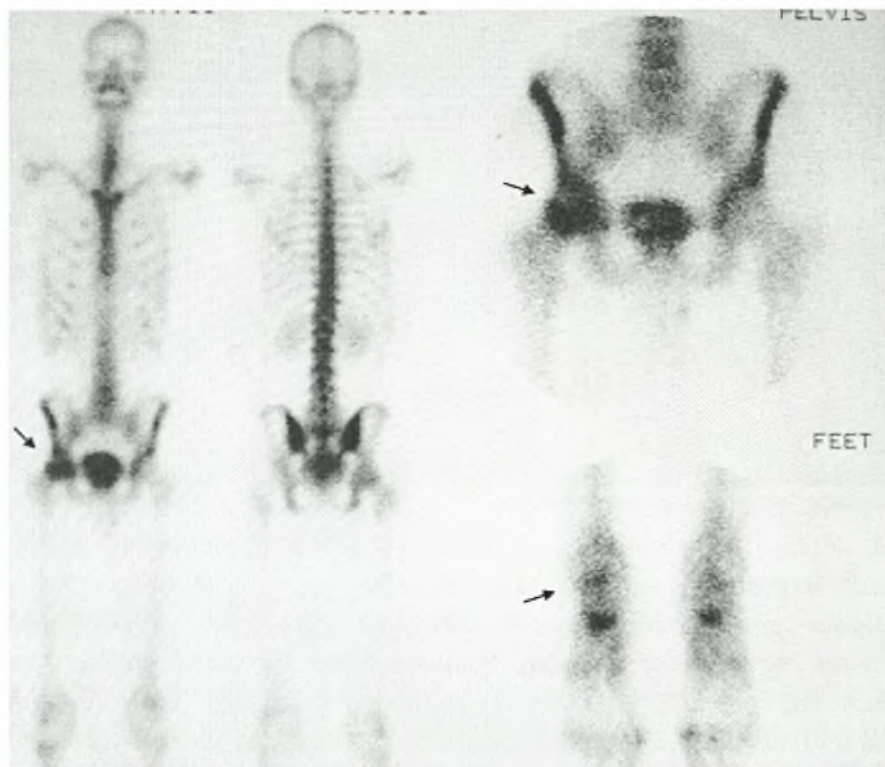
οποία παθολογοανατομικά αντιστοιχεί σε υποχόνδριο κάταγμα, την επιπέδωση της μηριαίας κεφαλής η οποία προκαλείται από την καθίζησή της, την ανάπτυξη οστεοαρθρικών αλλοιώσεων και την στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος (Εικ. 33) (Rodriguez-Merchan 2000).



Εικ.33. Μελέτη οστεονέκρωσης με ακτινογραφίες Α,Β: απεικονίζονται οι εναλλαγές περιοχών σκλήρυνσης και διαύγασης (προσθιοπίσθια και βατραχοειδής προβολή). Γ: υποχόνδρια ημισελινοειδής γραμμή -Crescent sign- (βατραχοειδή προβολή), Δ,Ε) επιπέδωση της μηριαίας κεφαλής (προσθιοπίσθια και βατραχοειδής προβολή), ΣΤ) καθίζηση της μηριαίας κεφαλής (βατραχοειδή προβολή), Ζ,Η: ανάπτυξη εντόνων οστεοαρθρικών αλλοιώσεων με στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, σχηματισμό υποχόνδριων κύστεων και οστεοφύτων, Θ: παρατηρείται πλήρης καταστροφή της κεφαλής και της κοτύλης με απώλεια της σφαιρικότητας.

1.2.6.2.2 ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ

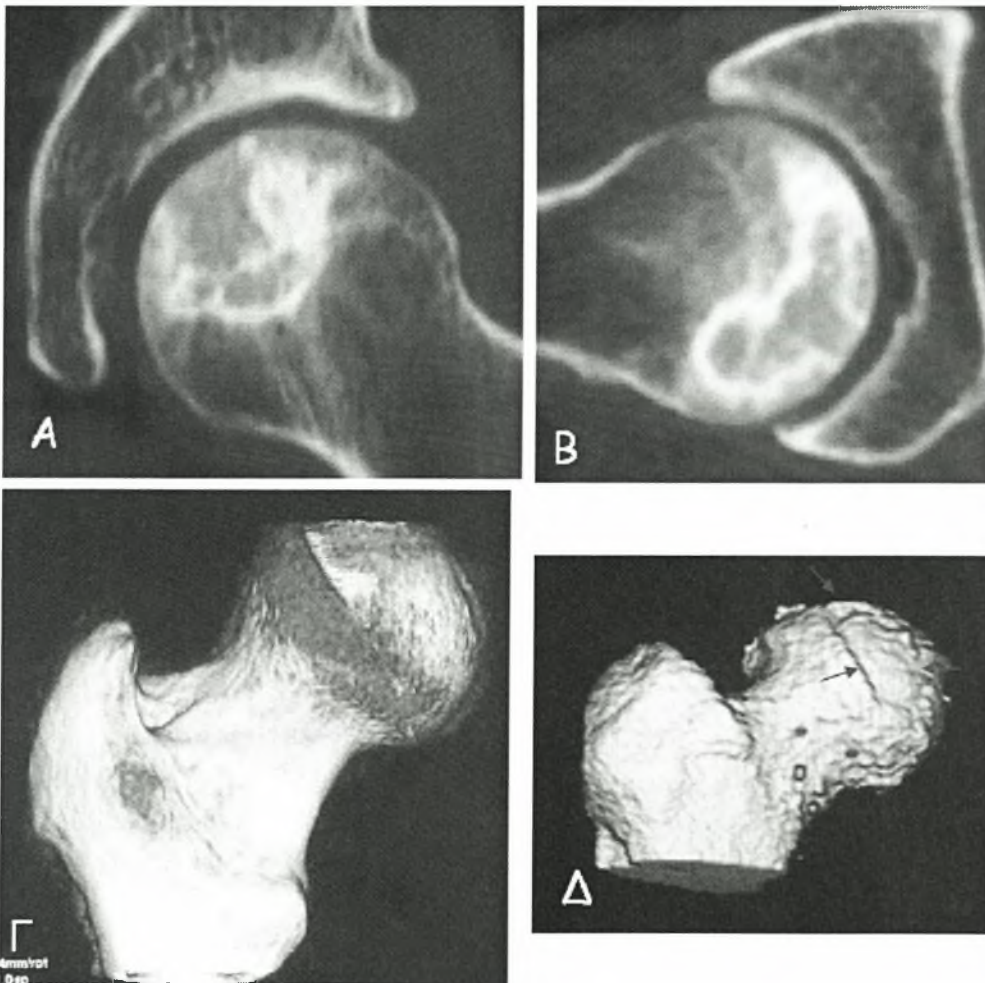
Η χρήση του σπινθηρογράφηματος σκελετού με Τεχνητίο 99 στη διάγνωση των πρώιμων σταδίων οστεονέκρωσης στηρίζεται στο γεγονός ότι στα αρχικά στάδια της νόσου παρατηρείται τόσο αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα όσο και αυξημένη αιμάτωση (Hayes 1997). Το σπινθηρογράφημα παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία στη διάγνωση της νόσου (Hayes 1997, Assouline-Dayan 2002). Στα προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη στην υποχόνδρια περιοχή που αντιστοιχεί στην έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα γύρω από την νεκρωτική βλάβη. Αντίθετα στο κέντρο της νεκρωμένης περιοχής παρατηρείται μειωμένη πρόσληψη ή και σιγή (cold in hot spot). Όμως, παρά την καλή ευαισθησία της μεθόδου, η ειδικότητα και η χωρική διακριτική ικανότητα είναι πολύ χαμηλές. Επίσης η μέθοδος παρέχει μόνο ποιοτικές πληροφορίες για το μέγεθος της βλάβης και έτσι δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της έκβασης της νόσου ούτε για την παρακολούθηση του ασθενούς, ενώ δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι έχει σημαντική ακτινική επιβάρυνση σε σχέση με τις άλλες μεθόδους μελέτης της νόσου. (Hayes 1997). Ωστόσο σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι είναι δυνατή η απεικόνιση ολοκλήρου του σκελετού και ενδεχομένως η ανεύρεση πολλών εστιών, συμπτωματικών ή μη (Εικ. 34).



Εικ. 34. Σπινθηρογράφημα σκελετού τριών φάσεων με τεχνητίο 99. Παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο δεξιό ισχίο και στο δεξιό αστράγαλο (βέλη). Εστίες που όπως προέκυψε από την περαιτέρω διερεύνηση αντιστοιχούν σε περιοχές οστεονέκρωσης

1.2.6.2.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (CT)

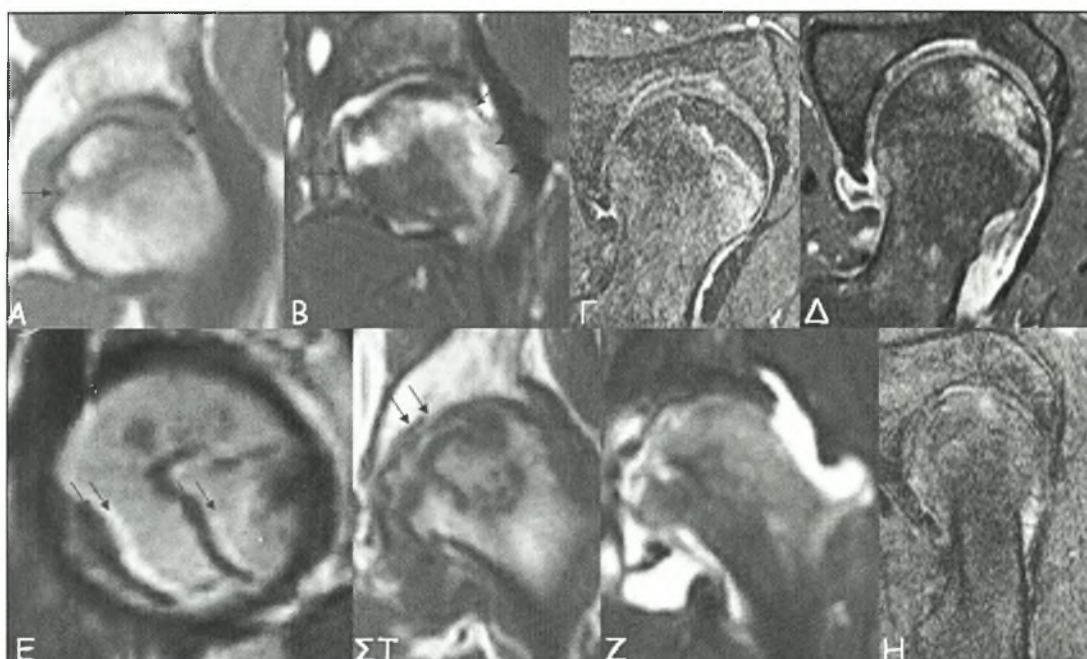
Η CT μετά την έλευση της μαγνητικής τομογραφίας σπάνια χρησιμοποιούνταν στην αξιολόγηση της οστεονέκρωσης. Επανέρχεται όμως στο προσκήνιο μετά την είσοδο στην κλινική πράξη των νεότερης τεχνολογίας ελικοειδούς σάρωσης-πολλαπλών ανιχνευτών αξονικών τομογράφων (multi-detector MDCT) όπου μπορούμε να έχουμε ανασχηματοποιήσεις σε πολλαπλά επίπεδα εκτιμώντας ακριβέστερα τη σφαιρικότητα της μηριαίας κεφαλής (Εικ. 35). Ειδικά για την ύπαρξη υποχονδρίου κατάγματος η MDCT θεωρήθηκε από τους Stevens et al σαν μέθοδος αναφοράς και συγκρίθηκε με την μαγνητική τομογραφία και την απλή ακτινογραφία οι οποίες έδειξαν ευαισθησία 38% και 71% αντίστοιχα και ειδικότητα 100% και 97% αντίστοιχα (Stevens 2003). Ωστόσο μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η ακτινική επιβάρυνση.



Εικ. 35. Απεικόνιση ισχίου με οστεονέκρωση, με ελικοειδούς σάρωσης πολυτομικού αξονικού τομογράφου. Α: λοξή μετωπιαία και Β λοξή εγκάρσια διατομή Γ και Δ τρισδιάστατες ανασυνθέσεις. Ελέγχεται η ακεραιότητα της σφαιρικότητας της κεφαλής (Α-Γ) ενώ στη εικόνα Δ παρατηρείται καθίζηση (βέλη).

1.2.6.2.4 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MRI)

Αποτελεί μια πολύ ευαίσθητη μέθοδο στην διάγνωση των αλλαγών της σύστασης του μυελού των οστών. Τα ευρήματα περιγεγραμμένου παθολογικού σήματος, με παρυφή χαμηλής έντασης σήματος ("band" like sign) σε ακολουθίες T1, στην υποχόνδρια περιοχή είναι παθognωμονικά (Vande 1993). Το σημείο της «διπλής παρυφής» ("Double line" sign), περιοχή χαμηλού σήματος έξω και υψηλού σήματος έσω ή το αντίστροφο ανάλογα με την κατεύθυνση του παλμού κωδικοποίησης συχνότητας σε ακολουθίες T2 είναι επίσης χαρακτηριστικό στην οστεονέκρωση (Mitchell 1986, Hayes 1997). Στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου παρατηρείται βλάβη με χαμηλής έντασης σήμα τόσο σε T1 όσο και σε T2 ακολουθίες (Assouline-Dayan 2002). Ακόμη μπορεί να αναδείξει καθίζηση της μηριαίας κεφαλής και στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος (Εικ. 36).



Εικ. 36. A: ακολουθία T1 όπου το περίγραμμα της οστεονεκρωτικής βλάβης απεικονίζεται με χαμηλής έντασης σήμα (βέλη). B: η ίδια βλάβη με ακολουθία T2/TSE/SPIR όπου το περίγραμμά της εμφανίζεται με υψηλής έντασης σήμα (βέλη). Επιπλέον αναδεικνύεται οίδημα του μυελού (κεφαλές βελών) και πολύ μικρή αρθρική συλλογή. Γ: στην ίδια κεφαλή με ακολουθία T1 με χορήγηση I.V. παραμαγνητικής ουσίας παρατηρείται διατήρηση της σφαιρικότητας. Δ: σε ακολουθία T1 με χορήγηση I.V. παραμαγνητικής ουσίας παρατηρείται το σημείο της υποχόνδριας ημισελινοειδούς γραμμής (Crescent Sign) βέλη. E: σε ακολουθία T2 εμφανίζεται το σημείο της «διπλής παρυφής» (Double line) βέλη. Μηριαία κεφαλή με προχωρημένη οστεονέκρωση και καταστροφή της κεφαλής που έχει χάσει τη σφαιρικότητας (βέλη) όπου τόσο σε ακολουθία T1 (ΣΤ), όσο και σε T2/TSE/SPIR (Ζ) η παρυφή της βλάβης παρατηρείται με χαμηλής έντασης σήμα. Επιπλέον απεικονίζεται μεγάλη αρθρική συλλογή (Ζ) και (Η) σημαντική στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος (T1 με χορήγηση I.V. παραμαγνητικής ουσίας).

Η MRI είναι η πιο ευαίσθητη τεχνική για την πρώιμη διάγνωση της οστεονέκρωσης με δυνατότητα απεικόνισης παθολογίας στην μηριαία κεφαλή 7-10 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (Fordyce 1993, Rodriguez-Merchan 2000). Η ειδικότητα της MRI στην ύπαρξη ή όχι παθολογίας του ισχίου φτάνει το 98%, ενώ η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου για τη διάγνωση της οστεονέκρωσης στη μηριαία κεφαλή ανέρχεται στο 90% και 95% (με διακύμανση στη βιβλιογραφία 88-100%) αντίστοιχα (Glickstein 1988, Manaster 2000 Rodriguez-Merchan 2000). Η MRI με τη χρήση ενδοφλέβιας χορήγησης γαδολινίου γίνεται ακόμα πιο αποτελεσματική στην πρώιμη διάγνωση της οστεονέκρωσης καθώς και στην αξιολόγηση της ισχαιμίας της μηριαίας κεφαλής (Jaramillo 1996, Lang 1993, Nadel 1992, Vande 1992). Επίσης αποτελεί την καταλληλότερη μέθοδο μελέτης εκφύλισης ή απώλειας του χόνδρου (Lang 1992). Καταλήγοντας εάν μια απεικονιστική μέθοδος πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε κλινική υποψία οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής, αυτή πρέπει να είναι η MRI (Hayes 1997, Jones 2004). Ο λόγος είναι ότι είναι η μέθοδος που εκτιμά καλύτερα το μέγεθος και την εντόπιση της βλάβης και έτσι μπορεί διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την έκβαση της νόσου. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση του αρρώστου με επαναληπτικές εξετάσεις, χωρίς τα μειονεκτήματα της ακτινικής επιβάρυνσης.

1.2.7 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ

Η χρήση ενός συστήματος ταξινόμησης είναι ουσιαστική στη μελέτη της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής. Η οστεονέκρωση είναι νόσος προϊούσα και έτσι η σταδιοποίηση και ταξινόμηση της νόσου είναι πολύ σημαντική για την παρακολούθηση της πορείας του ασθενούς. Επίσης οι θεραπευτικές επιλογές για την οστεονέκρωση είναι πολλές και διαφορετικές για τα διάφορα στάδια της νόσου. Έτσι λοιπόν γίνεται σαφές ότι υπάρχει ανάγκη για ένα ακριβές και αξιόπιστο σύστημα ταξινόμησης που θα δίνει τη δυνατότητα να προσδιοριστεί η πρόγνωση της βλάβης του κάθε ασθενούς και να γίνει σωστά η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί πολλά συστήματα ταξινόμησης που βασίζονται στις διάφορες απεικονιστικές μεθόδους (πλαισιότερα μόνο στις απλές ακτινογραφίες σήμερα και στη μαγνητική τομογραφία) και/ή στα κλινικά ευρήματα.

1.2.7.1 ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

1.2.7.1.1 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ MARCUS, ENNEKING και MASSAM

Η πρώτη προσπάθεια για μια ταξινόμηση της οστεονέκρωσης έγινε από τους Marcus, Enneking και Massam το 1973, που στηρίχτηκαν τόσο στα ακτινολογικά όσο και στα κλινικά ευρήματα, χωρίς όμως υψηλό βαθμό συσχέτισης και έτσι το σύστημα δεν καθιερώθηκε (Marcus 1973). Το σύστημα αυτό αναθεωρήθηκε αργότερα από τους Urbaniak et al ώστε να λαμβάνει υπόψη τα ευρήματα της MRI και άλλες ποσοτικές μετρήσεις (Urbaniak 1995). Τα στάδια αυτού του συστήματος ταξινόμησης φαίνονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Ταξινόμηση κατά Marcus, Enneking και Massam

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
I.	Απουσία συμπτωμάτων. Στην ακτινογραφία εμφανίζονται διάστικτες περιοχές αυξημένης πυκνότητας.
II.	Απουσία συμπτωμάτων. Οριοθέτηση οστικού εμφράκτου με σκληρυντική ζώνη στην ακτινογραφία.
III.	Άλγος μέτριας έντασης, φυσιολογική βάδιση και περιορισμός κινήσεων, μόνο σε ακραίες θέσεις. Στη ακτινογραφία εμφανίζεται το σημείο της υποχόνδριας ημισελήνοειδούς γραμμής (Crescent Sign) που δηλώνει υποχόνδριο κάταγμα. Η κεφαλή διατηρεί τη σφαιρικότητα της.
IV.	Άλγος στη δραστηριότητα, δυσκολία στη βάδιση και περιορισμό της κινητικότητας. Στην ακτινογραφία είναι εμφανής η επιπέδωση της κεφαλής εξαιτίας καθίζησης της αρθρικής επιφάνειας στην περιοχή του εμφράκτου.
V.	Άλγος και σε ήπια δραστηριότητα και συμπτώματα εκφυλιστικής αρθρίτιδας με μεγάλο περιορισμό της κινητικότητας (χρήστη βακτηρίας). Η ακτινογραφία εμφανίζει επιπέδωση και καθίζηση της κεφαλής με στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος.
VI.	Άλγος και στην ανάπαυση, προχωρημένη καθίζηση και διάβρωση της κεφαλής, εκφυλιστική αρθρίτιδα που συνοδεύεται από ιδιαίτερα έντονα συμπτώματα.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς οστεονεκρώσεις σταδίου I και II πρέπει να υποβάλλονται σε επεμβάσεις διάσωσης της μηριαίας κεφαλής, ενώ σταδίου III ή βαρύτερες σε ολική αρθροπλαστική του ισχίου.

1.2.7.1.2 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ SUGIOKA

Το 1976 προτάθηκε το σύστημα ταξινόμησης του Sugioka. Το σύστημα αυτό προέκυψε λόγω της κατηγοροποίησης για την πρόσθια στροφική διατροχαντήριο οστεοτομία που εισήγαγε ο συγγραφέας Πίνακας 5 (Sugioka 1978). Περιλαμβάνει τέσσερα στάδια και στηρίζεται στην ακτινολογική εκτίμηση.

Πίνακας 5. Ταξινόμηση κατά Sugioka

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
I.	Νέκρωση μόλις ορατή. Διατηρείται η σφαιρικότητα της κεφαλής
II.	Επιπέδωση κεφαλής
III.	Εκσεσημασμένη καθίζηση χωρίς στένωση μεσαρθρίου
IV.	Προχωρημένες βλάβες στην κεφαλή με στένωση μεσαρθρίου διαστήματος

Επίσης ο Sugioka τόνισε πρώτος τη σημασία της εντόπισης και της έκτασης της βλάβης σε σχέση με την αρθρική επιφάνεια και τη συσχέτισε με την έκβαση της νόσου (Sugioka 1982).

1.2.7.1.3 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ FICAT ΚΑΙ ARLET

Το 1980 ακολούθησε η ταξινόμηση των Ficat και Arlet ενώ για ιστορικούς λόγους πρέπει να τονιστεί ότι οι προσπάθειες τους είχαν ξεκινήσει από τη δεκαετία του '60 (Arlet 1964, 1980). Η ταξινόμηση βασίστηκε στις απλές ακτινογραφίες ενώ λαμβάνει υπόψη τα συμπτώματα και την κλινική εικόνα του πάσχοντος ισχίου. Ο Πίνακας 6 περιγράφει τη σταδιοποίηση της ταξινόμησης (Arlet 1985).

Πίνακας 6. Ταξινόμηση κατά Ficat και Arlet

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
Πρώιμα	
0.	Δεν υπάρχουν κλινικά συμπτώματα και η ακτινογραφία εμφανίζεται αρνητική. Το ισχίο θεωρείται «υψηλού κινδύνου» για την εμφάνιση οστεονέκρωσης γιατί έχει διαγνωστεί η νόσος στο ετερόπλευρο ισχίο και επιπλέον στον ασθενή υπάρχει κάποιος αιτιολογικός παράγοντας. Είναι το στάδιο του «σιωπηλού ισχίου».
I.	Άλγος και περιορισμός κινήσεων. Η ακτινογραφία παραμένει αρνητική ενώ το σπινθηρογράφημα μπορεί να είναι θετικό.
II.	Επιδείνωση συμπτωμάτων και ευρήματα στην ακτινογραφία («σκληρύνσεις» και «διαυγάσεις»). Το σχήμα της κεφαλής παραμένει φυσιολογικό.
<i>Μετάβαση σε Όψιμα Εμφάνιση του σημείου της υποχόνδριας ημισελήνοειδούς γραμμής (Crescent Sign) στην ακτινογραφία.</i>	
III.	Επιδείνωση συμπτωμάτων (άλγος, περιορισμός κινητικότητας και χωλότητα). Καθίζηση αρθρικής επιφάνειας και απώλεια σφαιρικότητας της κεφαλής.
IV.	Απώλεια του χόνδρου και ακτινογραφική εικόνα οστεοαρθρίτιδας. Η άρθρωση παρουσιάζει σοβαρό περιορισμό κινητικότητας.

Κριτικό σημείο της ταξινόμησης αυτής είναι η εμφάνιση της υποχόνδριας ημισελήνοειδούς γραμμής (Crescent Sign) που δηλώνει την ύπαρξη μικροκαταγμάτων στην υποχόνδρια περιοχή και επομένως προχωρημένη νόσο. Το σημείο αυτό μάλιστα στην αναθεώρηση που υπέστη το σύστημα αργότερα αποτέλεσε ξεχωριστό στάδιο Πίνακας 7.

Πίνακας 7. Τροποποιημένη ταξινόμηση κατά Ficat

Αρχικό στάδιο	Τροποποίηση
I	I
II	IIA
Μετάβαση	IIB
III	III
IV	IV

Βασικό μειονέκτημα της ταξινόμησης αυτής είναι ότι δε λαμβάνει υπόψη τα ευρήματα της MRI που δίνουν σημαντικές πληροφορίες για την έκταση και την εντόπιση της βλάβης και επίσης έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στα πρώτα στάδια της νόσου. Επίσης, δε λαμβάνει υπόψη την εντόπιση και την έκταση της βλάβης όπως μπορεί να

φανεί στην απλή ακτινογραφία. Τέλος, παρά το γεγονός ότι γνώρισε μεγάλη απήχηση, παρουσιάζει χαμηλή επαναληψιμότητα τόσο από ένα όσο και από δύο παρατηρητές (Kay 1994, Smith 1996).

1.2.7.1.4 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ STEINBERG

Στις αρχές τις δεκαετίας του '80 εμφανίζεται το σύστημα ταξινόμησης του Steinberg που στηρίζεται στην απλή ακτινογραφία, τη μαγνητική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα, ενώ δε λαμβάνει υπόψη τα κλινικά δεδομένα. Επίσης περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με το μέγεθος της βλάβης και το βαθμό συμμετοχής της αρθρικής επιφάνειας. Τα στάδιά του φαίνονται στον Πίνακα 8 (Steinberg 1984)

Πίνακας 8. Ταξινόμηση κατά Steinberg

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
0.	Όλες οι απεικονιστικές τεχνικές (ακτινογραφία, μαγνητική τομογραφία και σπινθηρογράφημα) είναι αρνητικές. Στο στάδιο αυτό κατατάσσονται ισχία ασθενών με διαγνωσμένη οστεονέκρωση στο ετερόπλευρο ισχίο και με παρουσία κάποιου αιτιολογικού παράγοντα. Δηλώνει «υψηλού κινδύνου» ισχία για εμφάνιση της νόσου.
I.	Οι ακτινογραφίες παραμένουν φυσιολογικές, ενώ η οστεονέκρωση διαγιγνώσκεται στη μαγνητική τομογραφία ή/και στο σπινθηρογράφημα. Η έκταση της βλάβης εκτιμάται στη μαγνητική τομογραφία και διακρίνεται σε: IA: Ήπια (<15% της κεφαλής προσβεβλημένο). IB: Μέτρια (15% ως 30% προσβεβλημένο). IC: Σοβαρή (>30% προσβεβλημένο).
II.	Η οστεονέκρωση εμφανίζεται στην ακτινογραφία με τη μορφή διαυγάσεων ή/και σκληρύνσεων. Η έκταση της βλάβης υπολογίζεται σε προσθιοπίσθιες και πλάγιες ακτινογραφίες. Ανάλογα με το ποσοστό της κεφαλής που έχει καταλάβει, χαρακτηρίζεται: IIA: Ήπια (<15% της κεφαλής προσβεβλημένο). IIB: Μέτρια (15% έως 30% προσβεβλημένο). IIC: Σοβαρή (>30% προσβεβλημένο).
III.	Η ακτινογραφία εμφανίζει υποχόνδρια καθίζηση, σημείο της υποχόνδριας ημισελήνοειδούς γραμμής (Crescent Sign), χωρίς επιπέδωση της κεφαλής. Για την εκτίμηση της έκτασης της καθίζησης χρησιμοποιείται είτε η προσθιοπίσθια είτε η πλάγια ακτινογραφία, ανάλογα με το ποια εμφανίζει μεγαλύτερο μέγεθος. Έτσι, το στάδιο III ανάλογα το βαθμό καθίζησης διακρίνεται σε: IIIA: Ήπια (η καθίζηση καταλαμβάνει <15% της αρθρικής επιφάνειας). IIIB: Μέτρια (15% ως 30% της αρθρικής επιφάνειας προσβεβλημένο). IIIC: Σοβαρή (>30% προσβεβλημένο).
IV.	Η ακτινογραφία αποκαλύπτει επιπέδωση της αρθρικής επιφάνειας της κεφαλής. Η έκταση της επιπέδωσης υπολογίζεται είτε στην προσθιοπίσθια είτε στην πλάγια ακτινογραφία. Διακρίνεται σε: IVA: Ήπια (<15% επιφάνειας και <2mm καθίζηση).

IVB: Μέτρια (15% ως 30% επιφάνειας ή 2-4mm καθίζηση).

IVC: Σοβαρή (>30% επιφάνειας ή >4mm καθίζηση).

- V. Στένωση μεσαθρίου διαστήματος ή/και συμμετοχή της κοτύλης. Βαθμολόγηση σε VA, VB, VC ανάλογα με την έκταση της βλάβης στην κεφαλή (όπως γίνεται και στο στάδιο IV) και την εκτιμώμενη προσβολή της κοτύλης.
- VI. Η ακτινογραφία δείχνει προχωρημένες εκφυλιστικές αλλοιώσεις με προσβολή της κοτύλης στην ακτινογραφία.
-

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας περιορίζεται στα αρχικά στάδια της νόσου, και όταν αυτή γίνει έκδηλη ακτινογραφικά, χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση μόνο οι απλές ακτινογραφίες.

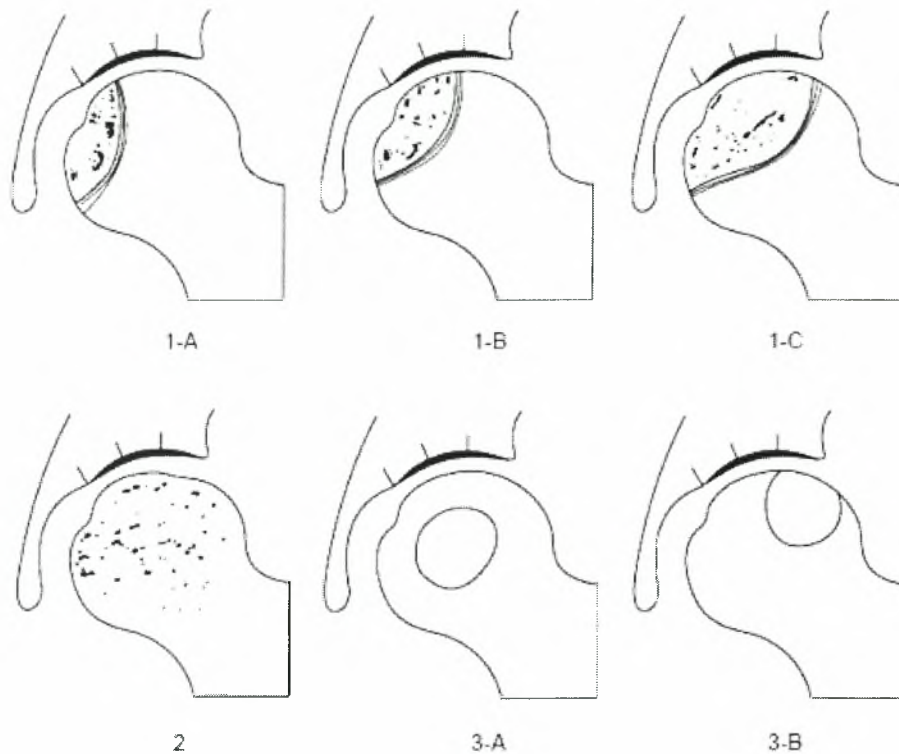
1.2.7.1.5 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΗΣ JAPANESE INVESTIGATION COMMITTEE

Το 1987 η Japanese Investigation Committee δημιουργεί ένα νέο σύστημα ταξινόμησης, προσθέτοντας σε αυτό των Ficat και Arlet στοιχεία που αφορούν τη θέση της βλάβης. Έτσι η διαφοροποίηση αφορά κυρίως τα στάδια II και III. Η βάση της ταξινόμησης αυτής είναι η απλή ακτινογραφία. Η τοπογραφία της βλάβης κρίθηκε ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας (Oho 1987, Ohzono 1992). Τα στάδια του συστήματος φαίνονται στον Πίνακα 9 και Εικ 36

Πίνακας 9. Ταξινόμηση κατά τη Japanese Investigation Committee

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
1.	Η βλάβη διαχωρίζεται από την υγιή περιοχή με μια «σκληρυντική» ζώνη. Διακρίνεται σε: 1-A: Η βλάβη καταλαμβάνει ποσοστό <1/3 της περιοχής φόρτισης της κεφαλής. 1-B: Η βλάβη καταλαμβάνει ποσοστό 1/3 - 2/3 τη έκτασης της περιοχής φόρτισης. 1-C Η βλάβη εκτείνεται > 2/3 της περιοχής φόρτισης.
2.	Διάχυτες οστεοσκληρυντικές γραμμές. Η «σκληρυντική» ζώνη είναι ασαφής. Επιπλέον, παρατηρείται επιπέδωση της κεφαλής.
3.	Βλάβη με μορφή κύστης. Διακρίνεται, ανάλογα με τη θέση της βλάβης, σε: III-A: Η κύστη είναι μακριά από την περιοχή φόρτισης ή κοντά στο κέντρο της κεφαλής. III-B: Η κύστη στα έσω 2/3 της περιοχής φόρτισης.

Τα στάδια I και IV παραμένουν ως έχουν στην ταξινόμηση Ficat και Arlet. Αργότερα προτάθηκε η εκτίμηση της θέσης της βλάβης τόσο σε προσθιοπίσθια προβολή, όσο και πλάγια - βατραχοειδή για τον ακριβέστερο προσδιορισμό της (Sugano 1994)



Εικ. 36. Ακτινολογική ταξινόμηση της οστεονέκρωσης κατά τη Japanese Investigation Committee (Ohzono K, Saito M, Sugano N, Takaoka K, Ono K. The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Clin Orthop 1992;277:73-8)

1.2.7.1.6 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ARCO

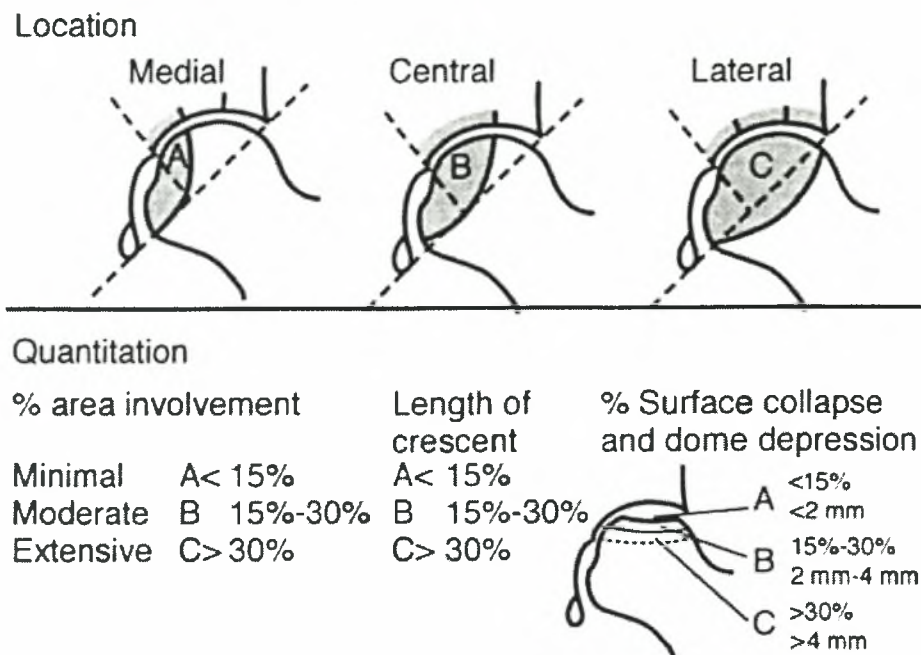
Το 1993 η ARCO (Association Researsh Circulation Osseous) δημιούργησε ένα πιο λεπτομερές σύστημα ταξινόμησης που συμπεριλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση της βλάβης. Ουσιαστικά η ταξινόμηση αυτή αποτελεί έναν συνδυασμό όλων των παραπάνω προτάσεων συμπληρώνοντας στο σύστημα των Ficat και Arlet, την έκταση της βλάβης από την ταξινόμηση του Steinberg και την θέση της βλάβης από την ταξινόμηση της Japanese Investigation Committee (Gardeniers 1993). Τα στάδια του συστήματος φαίνονται στον Πίνακα 10.

Η ταξινόμηση αυτή παρόλο που είναι σχετικά πολύπλοκη, καταγράφει και αξιοποιεί όλες τις πληροφορίες που είναι δυνατό να προκύψουν από τις όλες απεικονιστικές μεθόδους. Έτσι παρέχει μια πλήρη καταγραφή της βλάβης ώστε να είναι ευκολότερη τόσο η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας όσο και πιο άρτια παρακολούθηση της εξέλιξης της βλάβης.

Πίνακας 10. Ταξινόμηση κατά ARCO

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
0.	Θετική ή βιοψία της κεφαλής. Οι απεικονιστικές τεχνικές δίνουν φυσιολογική εικόνα.

- I. Θετική η μαγνητική τομογραφία ή/και το σπινθηρογράφημα, ενώ η ακτινογραφία και η αξονική τομογραφία παραμένουν αρνητικές. Με βάση την έκταση της βλάβης (Εικ. 37), η οποία εκτιμάται ποσοτικά στην μαγνητική τομογραφία διακρίνεται σε :
- A: <15% κεφαλής προσβεβλημένο.
 - B: 15% ως 30% προσβεβλημένο.
 - C: >30% προσβεβλημένο.
- II. Θετική η απλή ακτινογραφία, η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα. Η κεφαλή διατηρεί την ακεραιότητα της. Η βλάβη κατατάσσεται ανάλογα με την εντόπιση (Εικ. 37) σε:
- A: Έσω
 - B: Κεντρική
 - C: Έξω.
- Ποσοτικά η βλάβη ταξινομείται με βάση τη μαγνητική τομογραφία και την απλή τομογραφία σε:
- A: 15% κεφαλής προσβεβλημένο.
 - B: 15% ως 30% προσβεβλημένο.
 - C: >30% προσβεβλημένο.
- III. Στην απλή ακτινογραφία και στην αξονική τομογραφία, σημείο της υποχόνδριας ημισελινοειδούς γραμμής (Crescent Sign) ή και επιπέδωση της αρθρικής επιφάνειας της μηριαίας κεφαλής. Τόσο η εντόπιση όσο και η έκταση της βλάβης (Εικ 37) ταξινομείται μόνο με βάση την απλή ακτινογραφία σε:
- Εντόπιση:
- A: Έσω
 - B: Κεντρική
 - C: Έξω.
- Έκταση βλάβης
- A: 15% κεφαλής προσβεβλημένο.
 - B: 15% ως 30% προσβεβλημένο.
 - C: >30% προσβεβλημένο.
- Έκταση υποχόνδριας ημισελινοειδούς γραμμής (Crescent Sign)
- A: 15% της αρθρικής επιφάνειας
 - B: 15% ως 30% της αρθρικής επιφάνειας.
 - C: >30% της αρθρικής επιφάνειας.
- % καθίζηση της αρθρικής επιφάνειας και βάθος καθίζησης
- A: <15% της αρθρικής επιφάνειας ή <2mm καθίζηση.
 - B: 15-30% της αρθρικής επιφάνειας ή 2-4mm καθίζηση.
 - C: >30% της αρθρικής επιφάνειας ή >4mm καθίζηση.
- IV. Στην απλή ακτινογραφία μόνο, επιπέδωση αρθρικής επιφάνειας, στένωση μεσαρθρίου διαστήματος και αλλοιώσεις στην κοτύλη με καταστροφή της άρθρωσης.
-



Εικ. 37. Η εκτίμηση της έκτασης και της εντόπισης της βλάβης σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά ARCO. Gardeniers JWM, ARCO Committee on Terminology and Staging. Report on the committee meeting at Santiago de Compostella. ARCO Newsletter 1993;5: 79- 82

1.2.7.1.7 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ PITTSBURGH

Αποτελεί ένα απλό σύστημα ταξινόμησης και έχει σαν σκοπό του την επαναληψιμότητα, μια παράμετρο δηλαδή όπου τα προηγούμενα συστήματα λόγω της πολυπλοκότητας πιθανόν υστερούν (Plakseychuk, Varitimidis 2001). Τα στάδια του συστήματος φαίνονται στον Πίνακα 11.

Το σύστημα αυτό δίνει μια αδρή περιγραφή της νόσου συνδυάζοντας την απλή ακτινογραφία και την μαγνητική τομογραφία, χωρίς να ασχολείται με την έκταση και την θέση της νέκρωσης και έτσι δεν είναι δυνατό να κάνει κάποια πρόγνωση για την έκβαση της βλάβης. Για το λόγο αυτό το σύστημα αναθεωρήθηκε αργότερα ώστε να περιλαμβάνει και την έκταση της βλάβης. Έτσι χρησιμοποιείται ως βασικό μέτρο αν η βλάβη είναι μεγαλύτερη ή μικρότερη από το 30% της αρθρικής επιφάνειας της κεφαλής και αν υπάρχει ή όχι καθίζηση <2mm Πίνακας 12 (Plakseychuk, Varitimidis 2003).

Πίνακας 11. Ταξινόμηση Pittsburgh

Στάδιο	Μαγνητική τομογραφία	Απλή ακτινογραφία κεφαλής	
		Δομή	Περίγραμμα
1	Θετική	Φυσιολογική	Φυσιολογικό
2	Θετική	Ανώμαλη	Φυσιολογικό
3	Θετική	Ανώμαλη	Ανώμαλο

Πίνακας 12. Επέκταση του συστήματος κατάταξης Pittsburgh ώστε να περιγράφεται και η έκταση της νεκρωτικής βλάβης.

Στάδιο	Μαγνητική τομογραφία	Απλή ακτινογραφία κεφαλής Δομή	Περίγραμμα
Στάδιο 1	Θετική	Φυσιολογική	Φυσιολογικό
A	<30%		
B	>30%	-	
Στάδιο 2	Θετική	Ανώμαλη	Φυσιολογικό
A	<30%	<30%	
B	>30%	>30%	-
Στάδιο 3	Θετική	Ανώμαλη	Ανώμαλο
A	<30%	<30%	<2 mm
B	>30%	>30%	>2 mm

1.2.7.1.8 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Το προτεινόμενο σύστημα κατάταξης της οστεονέκρωσης βασίζεται σε όλες τις απεικονιστικές τεχνικές (ακτινογραφία, μαγνητική τομογραφία και σπινθηρογράφημα), ενώ λαμβάνεται υπόψη η παρουσία κάποιου αιτιολογικού παράγοντα. Τα βασικά κριτήρια του συστήματος είναι η ακεραιότητα της κεφαλής (καθίζηση ή όχι της αρθρικής επιφάνειας) καθώς: και η έκταση της βλάβης σε σχέση με την κοτύλη (αν εκτείνεται εκτός των ορίων της κοτύλης ή όχι). Το σύστημα κατάταξης περιλαμβάνει 5 κλάσεις (0 έως IV), ενώ οι κλάσεις II και III διακρίνονται σε δύο επιμέρους υποκλάσεις, με κριτήριο την έκταση της βλάβης Πίνακας 13 (Malizos 2001).

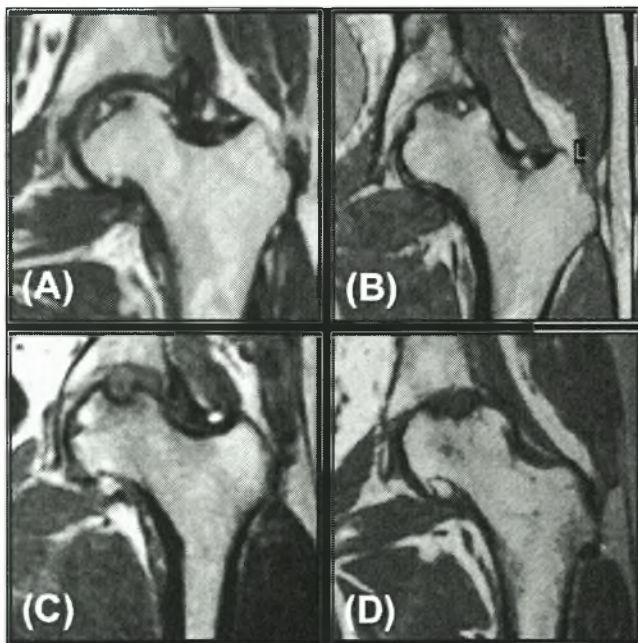
Πίνακας 13. Ταξινόμηση σύμφωνα με το σύστημα τρισδιάστατης εκτίμησης των Ιωαννίνων

Κλάση	Χαρακτηριστικά
0.	Οι ακτινογραφίες, η μαγνητική τομογραφία και το σπινθηρογράφημα είναι φυσιολογικά αλλά η οστεονέκρωση έχει ήδη διαγνωστεί στο άλλο ισχίο του ασθενούς και επιπλέον υπάρχει ένας τουλάχιστον αιτιολογικός παράγοντας. Ουσιαστικά, η κατάταξη ενός ισχίου στην κλάση 0 σημαίνει ότι υπάρχει σημαντική πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης στο ισχίο, το οποίο για το λόγο αυτό πρέπει να παρακολουθείται.

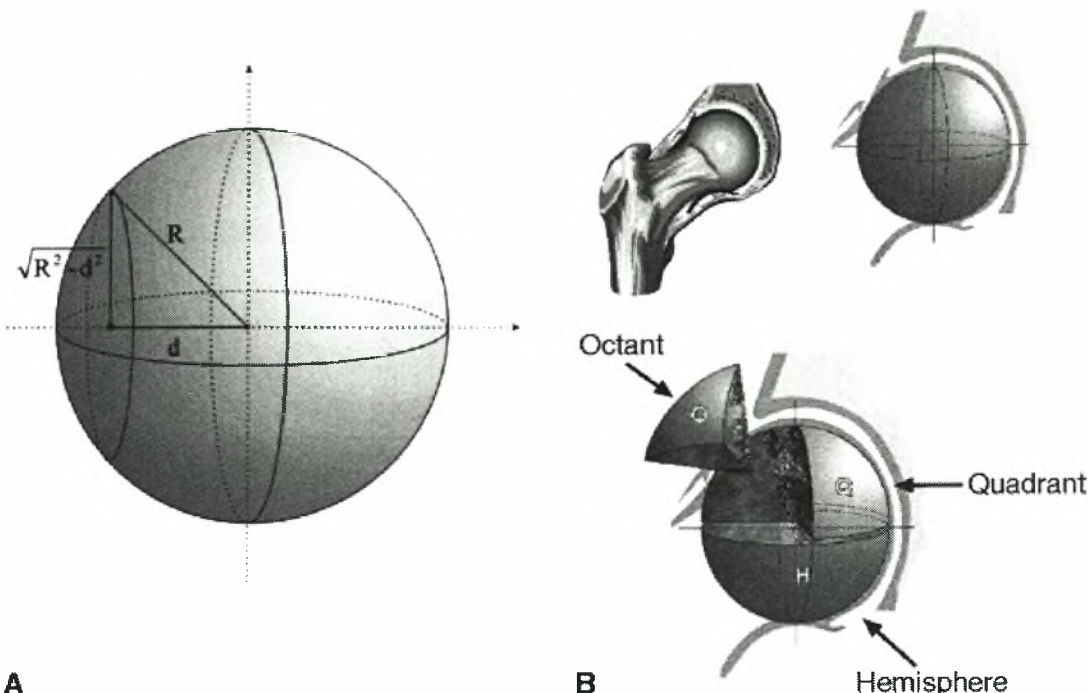
- I. Οι ακτινογραφίες είναι φυσιολογικές αλλά η μαγνητική τομογραφία η/και το σπινθηρογράφημα είναι θετικά. Συχνά, στο στάδιο αυτό ο ασθενής δεν παρουσιάζει πόνο ή άλλα κλινικά συμπτώματα («σιωπηλό» ισχίο)
- II. Η οστεονέκρωση εντοπίζεται με όλες τις τεχνικές απεικόνισης. Η κεφαλή διατηρεί την ακεραιότητά της, δηλαδή το σφαιρικό της σχήμα (δεν υπάρχει καθίζηση της αρθρικής επιφάνειας). Η κλάση II διαιρείται σε δύο υποκλάσεις:
- IIa: Η βλάβη περιορίζεται (σε όλες τις τομές της μαγνητικής τομογραφίας) μέσα στα όρια της κοτύλης (Εικ. 38)
- IIb: Η βλάβη εκτείνεται έξω από το «χείλος» της κοτύλης σε μία τουλάχιστον από τις τομές της μαγνητικής τομογραφίας (Εικ. 38)
- III. Όλες οι απεικονιστικές τεχνικές είναι θετικές. Η αρθρική επιφάνεια έχει υποστεί καθίζηση με αποτέλεσμα την παραμόρφωση του σφαιρικού σχήματος (επιπέδωση) της κεφαλής. Η κλάση III διαιρείται σε δύο υποκλάσεις
- IIIa: Η βλάβη περιορίζεται (σε όλες τις τομές της μαγνητικής τομογραφίας) μέσα στα όρια της κοτύλης (Εικ. 38)
- IIIb: Η βλάβη εκτείνεται έξω από το «χείλος» της κοτύλης σε μία τουλάχιστον από τις τομές της μαγνητικής τομογραφίας (Εικ. 38)
- IV. Κλάση IV: Πρόχωρημένος εκφυλισμός της άρθρωσης (αρθρίτιδα) με έντονο πόνο και περιορισμό της κινητικότητας του ισχίου

Τα στάδια που παρουσιάζουν ενδιαφέρον όσον αφορά την πρόγνωση και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι τα II και III. Καθώς τα ισχία του σταδίου I δεν αντιμετωπίζονται επεμβατικά (παρακολουθούνται στενά), ενώ στα ισχία σταδίου IV η αρθροπλαστική είναι η μόνη επιλογή.

Στο ίδιο σύστημα έγινε μια προσπάθεια για καλύτερη περιγραφή της εντόπισης και της έκτασης της βλάβης και για το λόγο αυτό η μηριαία κεφαλή θεωρήθηκε σφαιρική. (Malizos 2001). Στη συνέχεια η κεφαλή-σφαίρα χωρίστηκε σε οκτμήορια (Εικ. 39 Πίνακας 14). Τέλος έγινε προσδιορισμός της θέσης και της εντόπισης της βλάβης βάση των οκτμήοριων και στη συνέχεια έγινε εκτίμηση της έκτασης της νόσου.



Εικ. 38. Εικόνες μαγνητικής τομογραφίας ισχίων με οστεονέκρωση (Α) στάδιο IIa: βλάβη μικρής έκτασης που περιορίζεται στα όρια της κοτύλης Η κεφαλή είναι ακέραια. (Β) στάδιο IIb: η βλάβη εκτείνεται έξω από τα όρια της κοτύλης ενώ η κεφαλή διατηρεί τη σφαιρικότητα της. (C) στάδιο IIIa: η κεφαλή έχει υποστεί καθίζηση μικρής έκτασης (περιορίζεται στα όρια της κοτύλης) και (D) στάδιο IIIb βλάβη μεγάλης έκτασης (εκτός ορίων κοτύλης), σε κεφαλή που έχει υποστεί καθίζηση. (Malizos 2001, Μπασούνας 2004)



A **B**
 Εικ. 39. A: η μηριαία κεφαλή ως ισοδύναμο σφαίρα. B: η μηριαία κεφαλή-σφαίρα διαιρεμένη σε ημισφαίρια και οκτημόρια. (Malizos KN, Siafakas MS, Fotiadis DI, Karachalios TS, Soucacos PN. An MRI-based semiautomated volumetric quantification of hip osteonecrosis. *Skeletal Radiol.* 2001 Dec;30(12):686-93)

Πίνακας 14. Τα οκτημόρια στα οποία διαιρείται η μηριαία κεφαλή-σφαίρα

ASL	Anterior Superior Lateral	Πρόσθιο άνω έξω
ASM	Anterior Superior Medial	Πρόσθιο άνω έσω
AIL	Anterior Inferior Lateral	Πρόσθιο κάτω έξω
AIM	Anterior Inferior Medial	Πρόσθιο κάτω έσω
PSL	Posterior Superior Lateral	Οπίσθιο άνω έξω
PSM	Posterior Superior Medial	Οπίσθιο άνω έσω
PIL	Posterior Inferior Lateral	Οπίσθιο κάτω έξω
PIM	Posterior Inferior Medial	Οπίσθιο κάτω έσω

Βάση λοιπόν αυτού του συστήματος ταξινόμησης είναι δυνατό να γίνει πρόγνωση της έκβασης της νόσου η οποία έχει ως εξής:

1. Ισχία των κλάσεων IIa, IIb και IIIa έχουν καλή πρόγνωση.
2. Ισχία κλάσης IIIb με ποσοστό όγκου νέκρωσης του ASL οκτημορίου μικρότερο από 50% έχουν καλή πρόγνωση
3. Ισχία κλάσης IIIb με ποσοστό όγκου νέκρωσης του ASL οκτημορίου $\geq 50\%$ έχουν κακή πρόγνωση.

Το προγνωστικό αυτό σχήμα έδειξε μια προγνωστική ακρίβεια της τάξεως του 87% (Malizos 2001, Μπασούνας 2004).

1.2.8. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

Η θεραπευτική προσέγγιση της οστεονέκρωσης είναι δυνατό να διαχωριστεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες σε εκείνες που προσπαθούν να διασώσουν την υπάρχουσα άρθρωση του ισχίου και σε εκείνες που προχωρούν σε αντικατάσταση της άρθρωσης.

1.2.8.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ ΜΕ ΔΙΑΣΩΣΤΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Οι θεραπευτικές αυτές μέθοδοι έχουν σκοπό την πρόληψη της καθίζησης και συνεπώς της καταστροφής της μηριαίας κεφαλής. Προσπαθούν να επιτύχουν το σκοπό αυτό με υποστήριξη ή/και προστασία του υποχονδρίου οστού.

1.2.8.1.1 ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

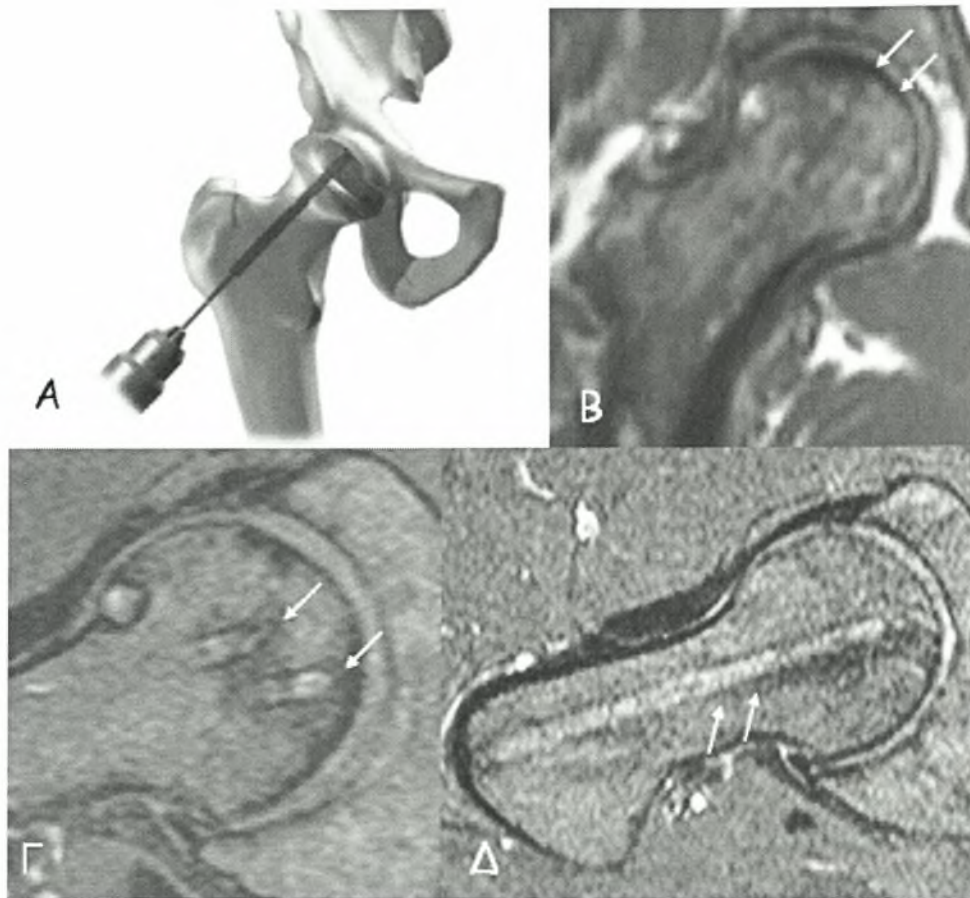
Όταν η βλάβη είναι μικρότερη από το 15% της αρθρικής επιφάνειας και επίσης βρίσκεται εκτός περιοχής φόρτισης τότε η θεραπεία μπορεί να περιοριστεί σε συντηρητικά μέτρα όπως αναλγητικά και αποφόρτιση. Τα μέτρα αυτά ανακουφίζουν τον ασθενή αλλά συνήθως δεν αναστέλλουν την πρόοδο και την εξέλιξη της νόσου (Musso 1986, Stulberg 1991). Σε συγκριτική μελέτη μεταξύ χειρουργικής και συντηρητικής αντιμετώπισης των Mont et al το ποσοστό όπου η αντιμετώπιση σημείωσε επιτυχία ήταν διπλάσιο στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε χειρουργικά με τρυπανισμούς (Mont 1996). Ωστόσο στα πολύ πρώιμα στάδια η συντηρητική αντιμετώπιση δε μπορεί να απορριφθεί και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με προοπτικές μελέτες για να διεξαχθούν πιο σαφή συμπεράσματα.

1.2.8.1.2 ΑΠΟΣΥΜΠΙΕΣΗ ΜΕ ΤΡΥΠΑΝΙΣΜΟΥΣ

Για πρώτη φορά εφαρμόστηκε η μέθοδος το 1962 από τους Ficat et al (Ficat 1985). Οι τρυπανισμοί (συνηθέστερα τρεις με φρέζα 4,5mm) γίνονται από το όριο του μείζονος τροχαντήρα και με τέτοια κατεύθυνση ώστε να καλύψουν όλη την περιοχή της νεκρωτικής βλάβης (Εικ. 40).

Στόχος της επέμβασης είναι να προκαλέσει αποσυμπίεση του μυελού, ελάττωση της αυξημένης ενδοστικής πίεσης και διακοπή αυτού του φαύλου κύκλου που επιδεινώνει την ισχαιμία. Με αυτό τον τρόπο έχει σαν άμεση συνέπεια την θεαματική ανακούφιση από το άλγος.

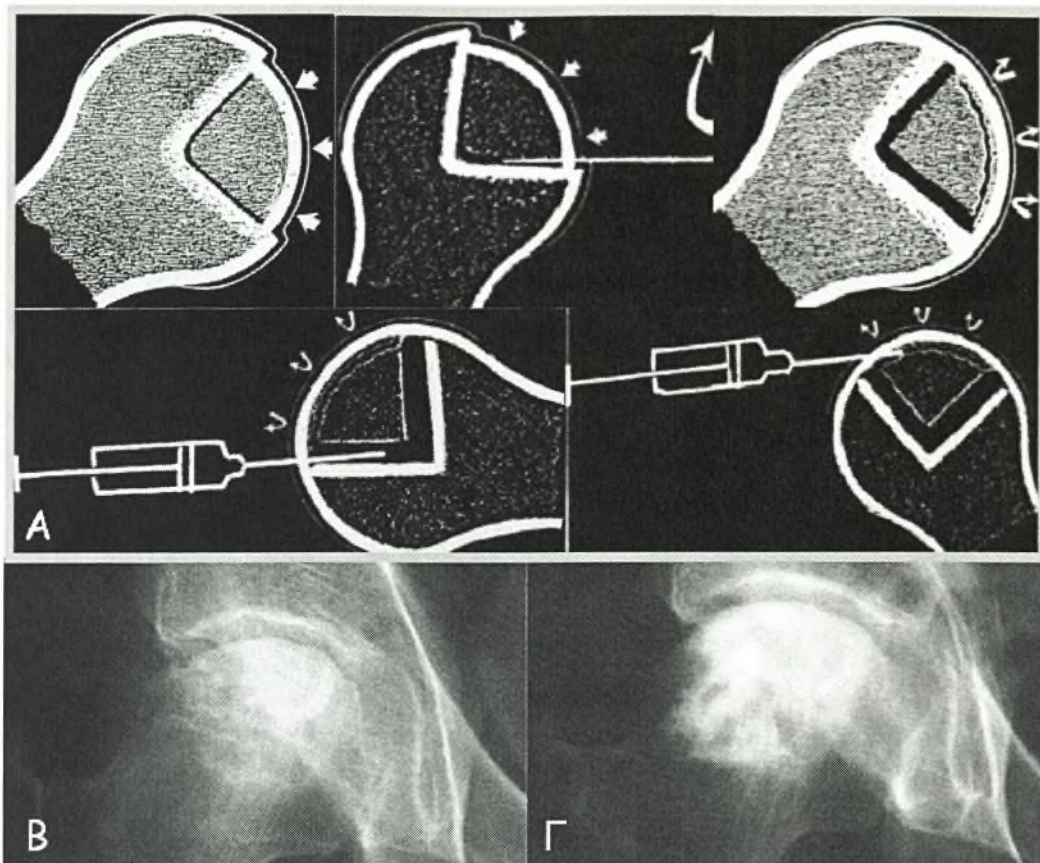
Γενικά θεωρείται μέθοδος μικρής επεμβατικότητας και ασφαλής. Η πιο συχνά παρατηρούμενη επιπλοκή είναι το κάταγμα του ισχίου σε ένα ποσοστό 0-18% (Mont 1996). Σύμφωνα με τους Castro et al σε μια μετα-ανάλυση 30 μελετών όταν η επέμβαση έγινε σε μικρή βλάβη σταδίου I ή II κατά Steinberg μόνο το 7% κατέληξε σε ολική αρθροπλαστική του ισχίου (Castro 2000). Επίσης, όταν οι τρυπανισμοί γίνουν σε βλάβες σταδίου I έχουν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από την συντηρητική αντιμετώπιση (Mont 1996).



Εικ. 40. τρυπανισμοί μηριαίας κεφαλής με οστεονέκρωση. Στόχος είναι να φθάσουν οι τρυπανισμοί μέχρι το υποχόνδριο και να συμπεριλάβουν όλοι την έκταση της βλάβης. Α: σχηματική αναπαράσταση. Β-Δ το ίχνος της φρέζας εντός της νεκρωτικής βλάβης όπως καταδεικνύεται κατά την μετεγχειρητική παρακολούθηση με MRI. Β: T1 ακολουθία, Γ,Δ: T1 με χορήγηση γαδολινίου.

1.2.8.1.3 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΤΣΙΜΕΝΤΟΥ (CEMENTATION)

Η μέθοδος αρχικά περιγράφηκε από το Hernigou το 1993 και στηρίζεται στην έγχυση, εντός της νεκρωτικής βλάβης, τσιμέντου χαμηλού ιξώδους με σκοπό την ανάταξη και διατήρηση της σφαιρικότητας της αρθρικής επιφάνειας (Εικ. 41) (Hernigou 1993). Τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά για τους 14 από τους 16 ασθενείς με HHS (Harris Hip Score) 85 στην πενταετία σε σχέση με 60 προεγχειρητικά. Ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα για τη σειρά αυτή με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης, ούτε τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται από άλλες σειρές. Την ίδια μέθοδο εφάρμοσαν οι Wood et al σε 22 ισχία σταδίου III κατά ARCO και σε ένα μέσο χρόνο παρακολούθησης 1,7 έτη σημείωσαν βελτίωση του HHS από 53 σε 78 (Wood 2003). Οι συγγραφείς σημειώνουν ποσοστό αποτυχίας 27% και επισημαίνουν ότι καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μικρές βλάβες σταδίου IIIIB. Γίνεται σαφές ότι για να αξιολογηθεί η μέθοδος απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών.



Εικ. 41. Α σχηματικά τα στάδια της επέμβασης όπου πραγματοποιείται ανάταξη του τμήματος της κεφαλής που υπέστη καθίζηση και στη συνέχεια έγχυση τσιμέντου τόσο στα όρια της βλάβης όσο και στην περιοχή της υποχόνδριας ημισελινοειδούς γραμμής (Crescent Sign) (Hernigou P, Bachir D, Galacteros F: Avascular necrosis of the femoral head in sickle-cell disease: treatment of collapse by the injection of acrylic cement. *J Bone Joint Surg Br* 1993, 75:875-880). Β προεγχειρητική και Γ μετεγχειρητική ακτινογραφία κεφαλής με οστεονέκρωση που αντιμετωπίστηκε με την τεχνική της έγχυσης τσιμέντου (Wood ML, McDowell CM, Kelley SS: Cementation for femoral head osteonecrosis: a preliminary clinic study. *Clin Orthop* 2003, 412:94-102).

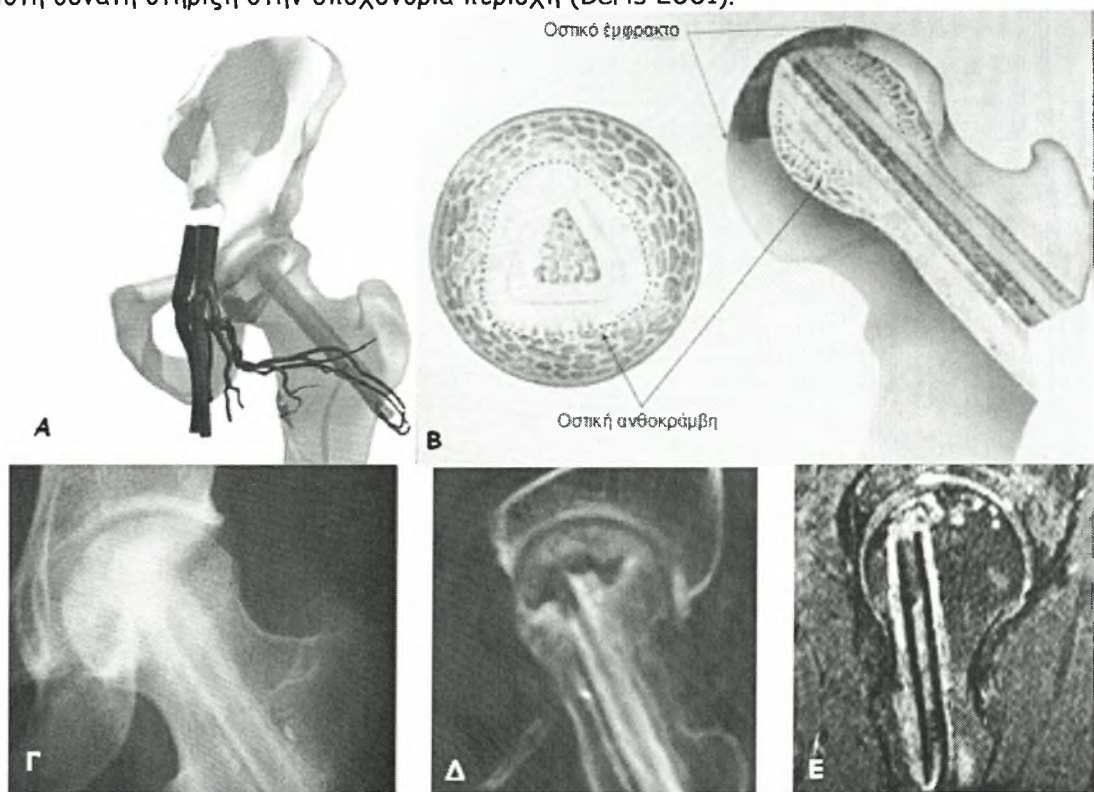
1.2.8.1.4 ΧΡΗΣΗ ΜΗ ΑΓΓΕΙΟΥΜΕΝΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ

Κατά την τεχνική αυτή γίνεται ένας σχετικά ευρύς τρυπανισμός και προσπάθεια να αφαιρεθεί όσο το δυνατό περισσότερο τμήμα του νεκρωμένου ιστού. Στη συνέχεια αυτόλογο σπογγώδες οστικό μόσχευμα από την περιοχή του τροχαντήρα και του αυχένα εμπακτώνεται στην υποχόνδρια περιοχή. Βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με τη μέθοδο αυτή οδήγησαν το 29% των ισχίων σε ολική αρθροπλαστική σε χρονικό διάστημα 23 μηνών (Rijnen 2003)

Παρόμοια τεχνική περιγράφεται από τους Mont et al με τη διαφορά ότι χρησιμοποιούν για την πλήρωση της υποχόνδριας περιοχής με BMP (οστική μορφογενετική πρωτεΐνη) και αλλομόσχευμα (Mont 2003). Στα 21 ισχία της μελέτης σημειώθηκαν καλά αποτελέσματα σε ποσοστό 86% σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 48 μηνών.

1.2.8.1.5 ΧΡΗΣΗ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΑΓΓΕΙΟΥΜΕΝΗΣ ΠΕΡΟΝΗΣ

Αποτελεί την πιο βιολογική μέθοδο αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής η οποία προσφέρει: α) με την διάνοιξη της σήραγγας τοποθέτηση της περόνης, αποσυμπίεση της μηριαίας κεφαλής, πτώση της ενδοστικής πίεσης και διακοπή του φαύλου κύκλου παρακώλυσης της αιμάτωσης, β) αφαίρεση του νεκρωμένου σπογγώδους οστού που παρακωλύει την επαναγγείωση, γ) τοποθέτηση υγιούς σπογγώδους αυτόλογου οστικού μόσχευματος που ευνοεί την οστεογένεση, δ) μεταμόσχευση υγιούς φλοιοσπογγώδους οστού που αφενός αποτελεί άριστο υποστήριγμα στην υποχόνδρια περιοχή, αφετέρου είναι φορέας αιμοφόρων αγγείων στο επίκεντρο της βλάβης προσφέροντας αιτιολογική αντιμετώπιση και ευοδώνοντας την επαναγγείωση (Εικ. 42). Η τεχνική προϋποθέτει άρτια στόχευση της βλάβης ώστε το οστικό μόσχευμα να τοποθετηθεί αφενός εντός της νεκρωτικής βλάβης, αφετέρου να προσφέρει τη βέλτιστη δυνατή στήριξη στην υποχόνδρια περιοχή (Beris 2001).

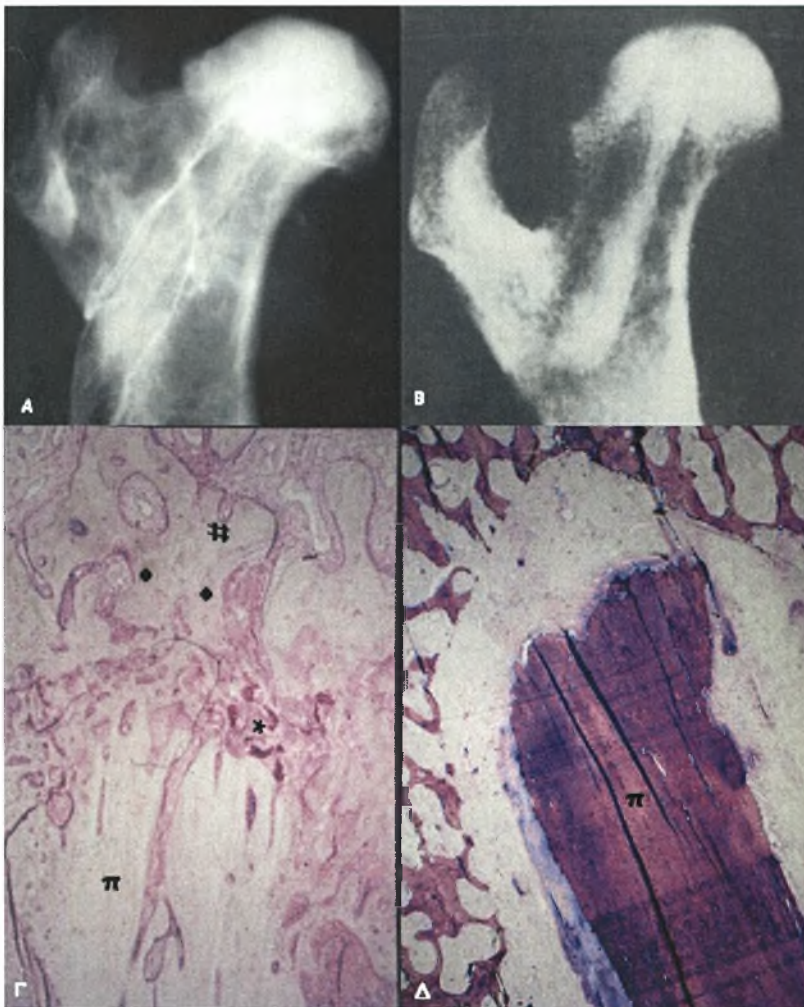


Εικ. 42. Α: Σχηματική αναπαράσταση τοποθέτησης αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης και αναστόμωση των αγγείων της με τους ανιόντες κλάδους των έξω περισπόμενων αγγείων του ισχίου. Β: σχηματική παράσταση της «οστικής ανθοκράμβης» δηλ. η παραγωγή νέου οστού (διακεκομμένη γραμμή σε εγκάρσια και επιμήκη διατομή της μηριαίας κεφαλής) στο άκρο του αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης που βρίσκεται εντός της περιοχής οστικής νέκρωσης. Αυτή είναι η ανθοκράμβη που θα υποστυλώσει το οστικό έμφρακτο και θα εμποδίσει την καθίζηση του άρα και την απώλεια της σφαιρικότητας της μηριαίας κεφαλής. Μετεγχειρητική απεικόνιση μοσχεύματος αγγειούμενης περόνης με απλή ακτινογραφία, CT και MRI σε ακολουθία T1 με χορήγηση γαδολινίου (Γ,Δ,Ε αντίστοιχα).

Η μέθοδος έχει σημειώσει πολύ καλά αποτελέσματα σε ότι αφορά τη διάσωση της μηριαίας κεφαλής. Έτσι σύμφωνα με τους Urbaniak et al σε μια μελέτης με 103 ισχία η

ανάλυση επιβίωσης Karlan Meyer της μηριαίας κεφαλής έδειξε ότι πέντε έτη μετά την επέμβαση θα χρειαστούν ολική αρθροπλαστική το 11% ισχίων σταδίου II (κατά Marcus Enneking), 23% σταδίου III, 29% σταδίου IV και 27% σταδίου V (Urbaniak 1995). Από την ίδια ερευνητική ομάδα η πρόβλεψη αυτή επιβεβαιώνεται με επίτευξη επιβίωσης ισχίων που αντιμετωπίστηκαν με αγγειούμενο μόσχευμα περόνης μετά την εκδήλωση καθίζησης σε ωστόσο 75% στα 3 έτη και 65% στα 5 έτη (Berend 2003). Παρόμοια είναι και η ελληνική εμπειρία όπου στα 4.7 έτη (μέσος χρόνος παρακολούθησης), στο 54% των ισχίων η βλάβη έμεινε σταθερή, στο 38% παρουσίασε επιδείνωση αλλά μόνο στο 8% οδηγήθηκε σε ολική αρθροπλαστική. Από τα ισχία που παρουσίασαν επιδείνωση στο 64% επιδεινώθηκε μεταξύ 6^{ου}-10^{ου} μετεγχειρητικού έτους και το 36% στα 5 πρώτα έτη. (Malizos 1995, Soucacos, Malizos 2001).

Η μέθοδος έχει εφαρμοστεί και με ανάγγειο μόσχευμα περόνης. Ωστόσο όπως προκύπτει τόσο από πειραματικά δεδομένα όσο και από την χρήση των δύο μεθόδων σε ανθρώπους, τα αποτελέσματα είναι υποδεέστερα σε σχέση με εκείνα της αγγειούμενης περόνης (Εικ. 43).



Εικ. 43. Ακτινογραφίες από πειραματόζωο (κύνα) με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής που αντιμετωπίστηκε με αγγειούμενο (A) και ανάγγειο (B) μόσχευμα περόνης, 6 μήνες μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση. Πλήρης ενσωμάτωση του μοσχεύματος παρατηρείται μόνο στην περίπτωση της αγγειούμενης περόνης. Επίσης η αγγειογραφική μελέτη στην περίπτωση του αγγειούμενου μοσχεύματος καταδεικνύει ότι η περιοχή υποδοχής του μοσχεύματος αιματώνεται από τον αγγειακό μίσχο της

περόνης. Ιστολογικό παρασκεύασμα αγγειούμενου (Γ) και ανάγγειου (Δ) μοσχεύματος περόνης (π) σε πειραματόζωο με οστεονέκρωση που θυσιάστηκε. Γ: η κορυφή της περόνης ενσωματώθηκε από στη νεκρωτική περιοχή με σχηματισμό ινοχόνδρινου ιστού (*), οι δοκίδες της νεκρωτικής (#) περιοχής καλύπτονται με νεοσχηματισθέν οστούν και παχιά επίστρωση οστεοειδούς,(♦) ενώ στις πλευρές του μοσχεύματος παρατηρείται άωρο οστούν. Δ: Η κοιλότητα και οι πέριξ αυτής οστεοδοκίδες πληρούνται από ινώδη ιστό. Επίσης, απουσιάζει κάποια διαδικασία οστεογένεσης στο έσω τοίχωμα του αυλού ενώ αντίθετα παρατηρείται οστική απορρόφηση. (Malizos K, Seaber A, Quarles ID, Ritzk W, Urbaniak JR. *The potential of Vascularized cortical graft in revitalizing necrotic cancellus bone in canines. Chapter 48 Από το Osteonecrosis : Etiology, Diagnosis, and Treatment. Edited by James R. Urbaniak, MD, and John Paul Jones, Jr, MD Rosemont, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1997*)

Σε συγκριτική μελέτη των δύο μεθόδων, σε κεφαλές προ της καθίζησης, τα καλά αποτελέσματα αφορούν το 30% όταν χρησιμοποιήθηκε ανάγγειο μόσχευμα και το 86% όταν χρησιμοποιήθηκε αγγειούμενο μόσχευμα περόνης (Plakseychuk 2003). Επίσης άλλη παραλλαγή της μεθόδου αποτελεί η χρήση μισχωτού αγγειούμενου λαγονίου μοσχεύματος. Η μέθοδος όμως αυτή αφενός εμφανίζει υποδεέστερα αποτελέσματα σε ότι αφορά την επιβίωση της κεφαλής, σε σχέση με τη χρήση του αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης, αφετέρου συνοδεύεται από περισσότερες επιπλοκές (Hasegawa 2003).

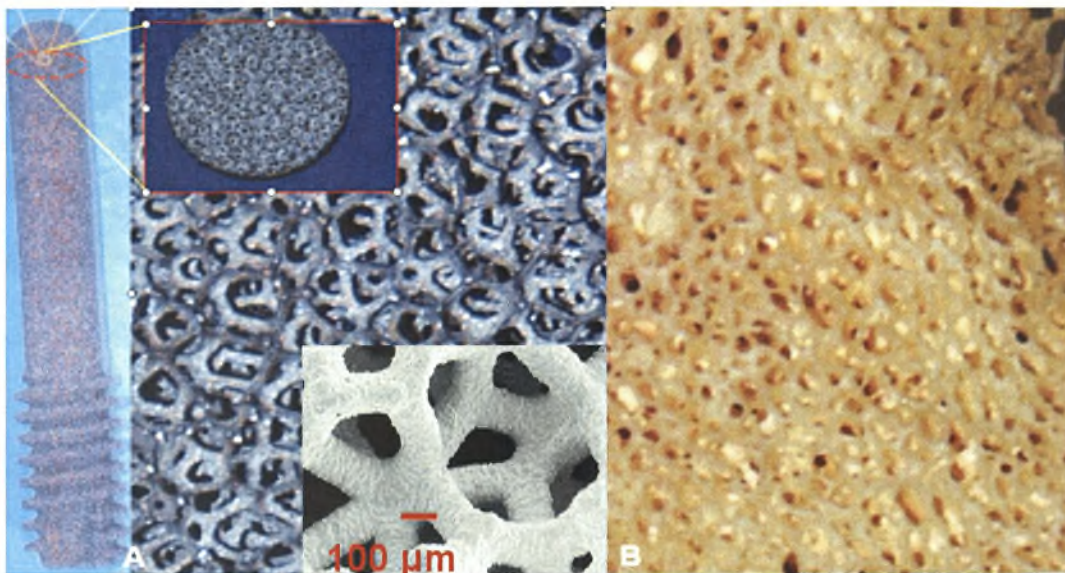
1.2.8.1.6 ΟΣΤΕΟΤΟΜΙΕΣ

Σκοπός αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης είναι να απομακρύνει τη βλάβη λόγω νέκρωσης από την περιοχή φόρτισης της άρθρωσης. Πρόκειται για διατροχαντήριες οστεοτομίες στροφής ή κάμψης. Ωστόσο παρά το γεγονός ότι αναφέρονται άριστα ή καλά αποτελέσματα σε ποσοστό 80% και επιβίωσης της μηριαίας κεφαλής σε ποσοστό 90% στην πενταετία, είναι επέμβαση με υψηλό ποσοστό επιπλοκών και κυρίως επέμβαση που επηρεάζει αρνητικά την μελλοντική αντικατάσταση του ισχίου με ολική αρθροπλαστική (Sugiocka 1992, Hisatome 2003, Drescher 2003). Επίσης παρατηρείται στη βιβλιογραφία σημαντική διχογνωμία για την αποτελεσματικότητα της μεθόδου. Έτσι ενώ οι Sugiocka et al αναφέρουν πολύ καλά αποτελέσματα με επιβίωση 82% στα 14 έτη παρακολούθησης και εξαιρετικά ή καλά αποτελέσματα στο 45-67% ανάλογα με το στάδιο της οστεονέκρωσης (Sugiocka 1992). Τα αποτελέσματα όμως αυτά δεν επιβεβαιώνονται σε άλλες σειρές και μάλιστα υπάρχουν ομάδες όπως του Rijnen et al που δε θεωρούν την τεχνική των οστεοτομιών αρμόζουσα θεραπεία για τη νόσο, λόγω των κακών αποτελεσμάτων στη σειρά τους (Rijnen 2005).

1.2.8.1.7 ΧΡΗΣΗ ΕΜΦΥΤΕΥΜΑΤΟΣ ΠΟΡΩΔΟΥΣ ΡΑΒΔΟΥ ΤΑΝΤΑΛΙΟΥ

Το ταντάλιο είναι εξαιρετικά πορώδες μέταλλο κατά ποσοστό 75-80% και με μέσο μέγεθος πόρων 430μm (Bobyd 1999, Zhang 1999). Η στερεοτακτική δομή των δοκίδων του προσομοιάζει σε μεγάλο βαθμό την δομή του σπογγώδους οστού (Εικ. 44).

Η ράβδος τανταλίου τοποθετείται σε σήραγγα που διανοίγεται από την υποτροχαντήρια περιοχή μέχρι την υποχόνδρια περιοχή στο κέντρο της περιοχής της νέκρωσης (Εικ. 45). Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται τόσο αποσυμπίεση της μηριαίας κεφαλής, όσο και στήριξη της υποχόνδριας περιοχής. Επίσης το ταντάλιο λόγω δομής του προσελκύει τις οστεοβλάστες και έτσι επιτυγχάνεται υψηλός βαθμός ενσωμάτωσης.



Εικ. 44. Ράβδος τανταλίου μακροσκοπικά και σε διατομή (Α). Διακρίνεται η χαρακτηριστική δομή των δοκίδων του μετάλλου στο χώρο που δημιουργούν μια εξαιρετικά πορώδη μάζα μετάλλου με μέγεθος πόρων περίπου 430μm. Η τρισδιάστατη δομή του τανταλίου προσομοιάζει σε πολύ μεγάλο βαθμό τη δομή του σπογγώδους οστού (Β).



Εικ. 45. Διάνοιξη σήραγγας από την υποτροχαντήριο περιοχή μέχρι την εστία της οστεονέκρωσης (Α). Υποστύλωση της περιοχής του οστικού εμφράκτου με ράβδο τανταλίου (ένθετο) όπως απεικονίζεται στην απλή ακτινογραφία (Β). Απεικόνιση της ράβδου τανταλίου εντός της νεκρωτικής βλάβης (βέλη) όπως φαίνεται στην MRI σε ακολουθία T1 με χορήγηση γαδολινίου (Γ).

Η μέθοδος είναι σχετικά καινούργια και υπάρχουν πολύ λίγα βιβλιογραφικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της. Έτσι σύμφωνα με τους Tsoo et al σε 113

ισχία σταδίου I και II κατά Steinberg η καμπύλη επιβίωσης Kaplan Meyer για τα ισχία σταδίου II στην τετραετία έδειξε επιβίωση σε ποσοστό 72.5% (Tsao 2005).

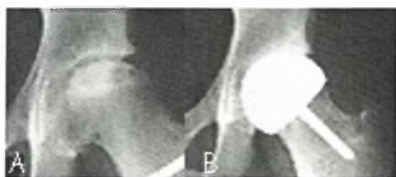
1.2.8.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ ΜΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΑΡΘΡΩΣΗΣ

1.2.8.2.1 ΗΜΙΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ

Η μέθοδος αφορά προχωρημένα στάδια οστεονέκρωσης όπου δεν είναι εφικτή η διάσωση της μηριαίας κεφαλής αλλά δεν υπάρχουν βλάβες στην κοτύλη. Όπως έχει αναφερθεί η νόσος αφορά νέα και δραστήρια άτομα που πιθανότατα θα χρειαστούν τουλάχιστον μία αναθεώρηση της τεχνητής άρθρωσης κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Σκοπός της μεθόδου είναι να αντικαταστήσει το φθαρμένο μέρος της αρθρικής επιφάνειας και να διατηρήσει όσο δυνατό περισσότερο οστικό απόθεμα για μια πιθανή αναθεώρηση. Στη μέθοδο αυτή είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν ημιαρθροπλαστικές μονής κίνησης ή διπλής κίνησης. Τα αποτελέσματα για την ημιαρθροπλαστική μονής κίνησης είναι άριστα ή καλά σε ποσοστό 59% στα 9 έτη μετεγχειρητικής παρακολούθησης, ενώ για την διπλής κίνησης είναι 58% σε χρονικό διάστημα 11,5 ετών (Cabanela 1990, Ito 2000).

1.2.8.2.2 ΗΜΙΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

Μια εξέλιξη της προηγούμενης μεθόδου αποτελεί η ημιαρθροπλαστική επιφανείας. Έτσι προχωρώντας ακόμα περισσότερο στην προσπάθεια διάσωσης ακόμα περισσότερου οστικού αποθέματος, περιορίζεται στην αντικατάσταση μόνο της επιφάνειας της μηριαίας κεφαλής Εικ. 46.



Εικ. 46. Ημιαρθροπλαστική επιφανείας μετά καταστροφή κεφαλής λόγω οστεονέκρωσης. (Adili A, Trousdale R: Femoral head resurfacing for the treatment of osteonecrosis in the young patient. Clin Orthop 2003, 417:93-101)

Τα αποτελέσματα της μεθόδου δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Το ποσοστό επιβίωσης ήταν 93,5% στους πρώτους 12 μήνες, αλλά στους 18 μήνες το 27,6% κατέληξε σε ολική αρθροπλαστική, ενώ στα ισχία που επιβίωσαν μόνο το 42,8% παρουσίασαν καλά ή άριστα αποτελέσματα σύμφωνα με την αξιολόγηση με το HHS (Adili 2003). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και με άλλες σειρές και οι οπαδοί αυτής της μεθόδου θεωρούν την ημιαρθροπλαστική επιφανείας ως ένα προσωρινό μέτρο αντιμετώπισης, το οποίο ωστόσο είναι επεμβατικό και με μικρό χρόνο απόδοσης (Curkler 2004).

1.2.8.2.3 ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ

Είναι βιβλιογραφικά τεκμηριωμένο ότι η ολική αρθροπλαστική του ισχίου έχει σημαντικά χειρότερα αποτελέσματα στους ασθενείς με οστεονέκρωση σε σχέση με

τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (Mont 1995, Ortiguera 1999). Ωστόσο νεώτερες βιβλιογραφικές αναφορές έρχονται να ανατρέψουν αυτή την ισχύουσα άποψη και παρουσιάζουν πολύ καλά αποτελέσματα με επιβίωση των εμφυτευμάτων σε ποσοστό που φτάνει το 93,4% στα 11,2 έτη (Xenakis 2001, Hartley 2000)

Ένα άλλο ζήτημα που ανακύπτει στην βιβλιογραφία είναι γύρω από το ποιος είναι ο καταλληλότερος τύπος ολικής αρθροπλαστικής για τους ασθενείς με οστεονέκρωση που κατά κανόνα είναι νεαρής ηλικίας και με πολύ αυξημένες κινητικές απαιτήσεις. Σχετικά με το αν η χρήση τσιμέντου στην στήριξη των εμφυτευμάτων υπερτερεί της τεχνικής χωρίς τσιμέντο, απάντηση επιχειρεί να δώσει η σειρά των Kim et al. Σε 50 ασθενείς με οστεονέκρωση που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική και στα δύο ισχία στο ένα χρησιμοποιήθηκε τεχνική τσιμέντου ενώ στο άλλο όχι. Σε χρονικό διάστημα 9,3 ετών το HHS παρουσίαζε παρόμοιες τιμές και στις δύο τεχνικές (96 στην τεχνική με χρήση τσιμέντου, 95 στα ισχία χωρίς τσιμέντο) (Kim 2003). Σε κανένα από τα ισχία δεν παρατηρήθηκε χαλάρωση ενώ παρατηρήθηκε περιοχή οστεόλυσης στην εγγύς περιοχή του μηριαίου στείλεου σε ποσοστό 16% στα ισχία με τσιμέντο και 24% στα ισχία χωρίς τσιμέντο (Kim 2003).

1.2.8.3 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ.

Εξαιτίας των ιδιαιτεροτήτων της οστεονέκρωσης, σχετικά με την ηλικιακή ομάδα που αφορά, την αναπηρία που προκαλεί και τη συχνότητα εμφάνισής της, η νόσος προσελκύει το ενδιαφέρον των ερευνητών τόσο σε επίπεδο παθοφυσιολογίας όσο και σε επίπεδο νέων θεραπευτικών μεθόδων. Έτσι λοιπόν κάνουν την εμφάνισή τους στη βιβλιογραφία θεραπευτικές μέθοδοι που ακόμα είναι σε άωρη μορφή, όμως ενδεχομένως να αποτελέσουν στο μέλλον εναλλακτικούς τρόπους αντιμετώπισης ή πρόληψης της οστεονέκρωσης και για το λόγο αυτό κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν. Η θεραπεία με *υπερβαρικό οξυγόνο* έχει σαν σκοπό την αύξηση της οξυγόνωσης των ιστών με στόχο την προαγωγή σύνθεσης κολλαγόνου, τη διήθηση των ιστών με ινοβλάστες και την αγγειογένεση (Reis 2003). Μάλιστα μικρές βλάβες σταδίου I κατά Steinberg είναι δυνατό να αποκατασταθούν πλήρως ή να μείνουν σταθερές (Reis 2003). Ωστόσο περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται για να προκύψουν ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Φαρμακευτικοί παράγοντες όπως τα *αντι-υπερυπερλιπιδαιμικά (Lovastatin)* είναι δυνατό να έχουν ευεργετική δράση στη θεραπεία της οστεονέκρωσης (Cui 1997, Wang 2000, Li 2003). Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να αναστέλλουν τη διήθηση του μυελού των οστών με λιποκύτταρα όπως συμβαίνει στη λήψη κορτικοστεροειδών, με αποτέλεσμα να εμποδίζουν την αύξηση της ενδοστικής πίεσης και του επακόλουθου φαύλου κύκλου. Επιπλέον αγωγή με Enoxaparin (ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους) για 12 εβδομάδες με ημερήσια δόση 60mg/d, σε ασθενείς με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής σε πολύ πρώιμα στάδια και οπωσδήποτε πριν την καθίζηση, είναι δυνατό να επιβραδύνουν την εξέλιξη, να σταθεροποιήσουν τις βλάβες ή ακόμα και να τις αναστρέψουν παρέχοντας επίσης σημαντική ανακούφιση από το άλγος (Glueck 2001, 2003).

Όπως με πολλές παθήσεις του μυοσκελετικού ένας πιθανός τρόπος αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης μπορεί να είναι η εφαρμογή της γενετικής μηχανικής ή της γονιδιακής θεραπείας. Έχουν απομονωθεί πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα από το μυελό των οστών ασθενών με οστεονέκρωση τα οποία είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν για την ανακατασκευή οστεοχόνδρινων ελλειμμάτων στην περιοχή του οστικού εμφράκτου. Ο αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF) φαίνεται πως διεγείρει την αγγειογένεση και προάγει την επούλωση (Mont 1998). Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί το ανασυνδυασμένο πλασμίδιο pCD-hVEGF165 το οποίο περιέχει το γονίδιο για τον VEGF) με την ενσωμάτωση κολλαγόνου για τη θεραπεία ενός μοντέλου οστεονέκρωσης σε πειραματόζωα στα οποία παρατηρήθηκε τόσο αυξημένη αγγειογένεση όσο και οστεογένεση (Yang 2003).

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1. ΣΚΟΠΟΣ

Η οστεονέκρωση αποτελεί ίσως την πλέον δυσίατη νοσολογική οντότητα στην ορθοπαιδική παθολογία μετά τα νεοπλάσματα. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν περισσότερα από 3.000 άρθρα (από το 1949 μέχρι σήμερα) που αφορούν την οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής. Πρόκειται για πολυσύνθετο και πολυπαραγοντικό πρόβλημα, έχουν δε διατυπωθεί πάρα πολλές θεωρίες γύρω από την αιτιοπαθολογία της (βλέπε κεφάλαιο 1.2.3). Οι περισσότερες από αυτές τις θεωρίες φαίνεται να συμφωνούν ότι η ενδαγγειακή πήξη στη μικροκυκλοφορία και η θρόμβωση των μικρών αγγείων αποτελούν το συνηθέστερο παθογενετικό μηχανισμό. Επίσης, για την περιγραφή και σταδιοποίηση της νόσου εφαρμόζονται ιδιαίτερος πολλά συστήματα ταξινόμησης (βλέπε κεφάλαιο 1.2.7), γεγονός που σημαίνει ότι κανένα από αυτά δεν στερείται σημαντικών μειονεκτημάτων και προβλημάτων ώστε να επικρατήσει έναντι των υπολοίπων. Αυτός πιθανότατα είναι και ο λόγος για τον οποίο σχεδόν κάθε ερευνητική ομάδα που ασχολείται με την οστεονέκρωση αναπτύσσει ένα νέο σύστημα ταξινόμησης. Τέλος, όσον αφορά την αντιμετώπιση της νόσου υπάρχουν πολλές θεραπευτικές επιλογές (Κεφ. 1.2.8). Από την μελέτη των επιλογών αυτών καθίσταται έκδυλο το ενδιαφέρον όλων των επιστημονικών ομάδων που ασχολούνται με την οστεονέκρωση για όσο το δυνατόν πιο βιολογικές αντιμετώπισεις (προκειμένου να επιτευχθεί διάσωση της μηριαίας κεφαλής) ή για θεραπείες (όταν η διάσωση είναι αδύνατη) που διαφυλάττουν το οστικό απόθεμα της περιοχής, μιας και προσβάλλει νεαρές ηλικίες.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα ανωτέρω στόχος της παρούσας μελέτης υπήρξε η κατά το δυνατόν πιο ολοκληρωμένη προσέγγιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής σε μια προσπάθεια να δοθούν απαντήσεις σε προβλήματα που δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα. Έχοντας ως κριτήριο το γεγονός αυτό, η παρούσα μελέτη στοχεύει να απαντήσει στα παρακάτω ερωτήματα:

1. Με ποιο τρόπο είναι δυνατό να βελτιωθούν και να καταστούν ακριβέστερα και εγκυρότερα τα υπάρχοντα συστήματα ταξινόμησης;
2. Πώς η υποκείμενη νοσολογική οντότητα στην δευτεροπαθή οστεονέκρωση επηρεάζει την έκβαση των ασθενών αυτών;
3. Ποια είναι η συχνότητα και ποια η πιθανή αιτιολογία της εμφάνισης πολλαπλών, συμπτωματικών, οστεονεκρωτικών βλαβών στο σκελετό;
4. Πόσο οι έως σήμερα γνωστές μεταλλάξεις των παραγόντων που λαμβάνουν μέρος στο μηχανισμό της πήξης συσχετίζονται με την εμφάνιση οστεονέκρωσης;
5. Ποια είναι η κατάσταση της μικροκυκλοφορίας στους πάσχοντες από οστεονέκρωση, δεδομένου ότι οι περισσότερες θεωρίες ενοχοποιούν την απόφραξη των μικρών αγγείων της μηριαίας κεφαλής; Και ποιες επιπτώσεις μπορεί να έχει στα άλλα συστήματα εκτός από το μυοσκελετικό;
6. Πώς αξιολογείται από τους ίδιους τους ασθενείς η αποτελεσματικότητα των διάφορων θεραπευτικών επιλογών που εφαρμόστηκαν για την αποκατάσταση της λειτουργικότητας του ισχίου;

2.2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την ενδελεχή μελέτη της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι η οστεονέκρωση αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα μιας σειράς πολύπλοκων διεργασιών που άλλοτε συμβαίνουν κάτω από παθολογικές συνθήκες (λήψη στεροειδών, νεοπλάσματα, αιμοσφαιρινοπάθειες κτλ) και άλλοτε υπό φυσιολογικές συνθήκες (εγκυμοσύνη).

Στην παρούσα μελέτη η οστεονέκρωση προσεγγίστηκε ως συστηματική νοσολογική οντότητα και όχι ως τοπική νόσος που αφορά μόνο το ισχίο ή άλλα σημεία του σκελετού. Αυτή η προσέγγιση αποτελεί την κύρια διαφορά σε σχέση με τις προγενέστερες μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία.

Η σχεδίαση της προοπτικής αυτής μελέτης έγινε με στόχο την ολιστική προσέγγιση των πασχόντων από μη τραυματική οστεονέκρωση. Συγκροτήθηκε ένα πρωτόκολλο εκτίμησης κάθε ασθενούς το οποίο περιέλαβε κάθε δυνατή πληροφορία και κάθε παράμετρο που αφορούσε την κατάσταση της υγείας του. Στη συνέχεια έγινε προσπάθεια να απαντηθούν τα ερωτήματα που αναφέρθηκαν στο σκοπό.

2.3.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ - ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ

Στη μελέτη περιλαμβάνονται ασθενείς με διαγνωσμένη οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής. Ασθενείς με οποιαδήποτε άλλη παθολογία του ισχίου ή μη σαφή διάγνωση της νόσου αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Από το 2000 έως το 2005, στην Ορθοπαιδική κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας 180 ασθενείς με οστεονέκρωση του ισχίου διερευνήθηκαν. Η διάγνωση της νόσου βασίστηκε σε απεικονιστικές μελέτες με ακτινογραφίες και με μαγνητική τομογραφία. Σε όσες περιπτώσεις η απεικονιστική μελέτη απουσίαζε ή κρίθηκε ανεπαρκής ή μη διαγνωστική, έγινε εκ νέου απεικονιστικός έλεγχος, ακολουθώντας απαρέκκλιτα το ίδιο πρωτόκολλο που περιελάμβανε:

A. ακτινογραφίες λεκάνης - ισχίων (Εικ 47)

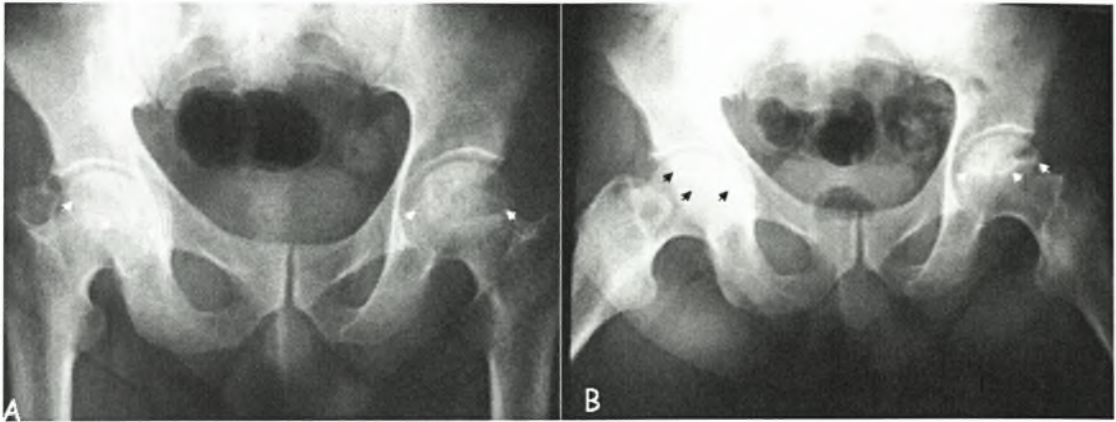
1. σε προσθιοπίσθια προβολή
2. σε βατραχοειδή προβολή

B. μαγνητική τομογραφία σε μαγνητικό τομογράφο 1.0-T (Intera NT; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) με τη εφαρμογή των παρακάτω ακολουθιών (Εικ 48) :

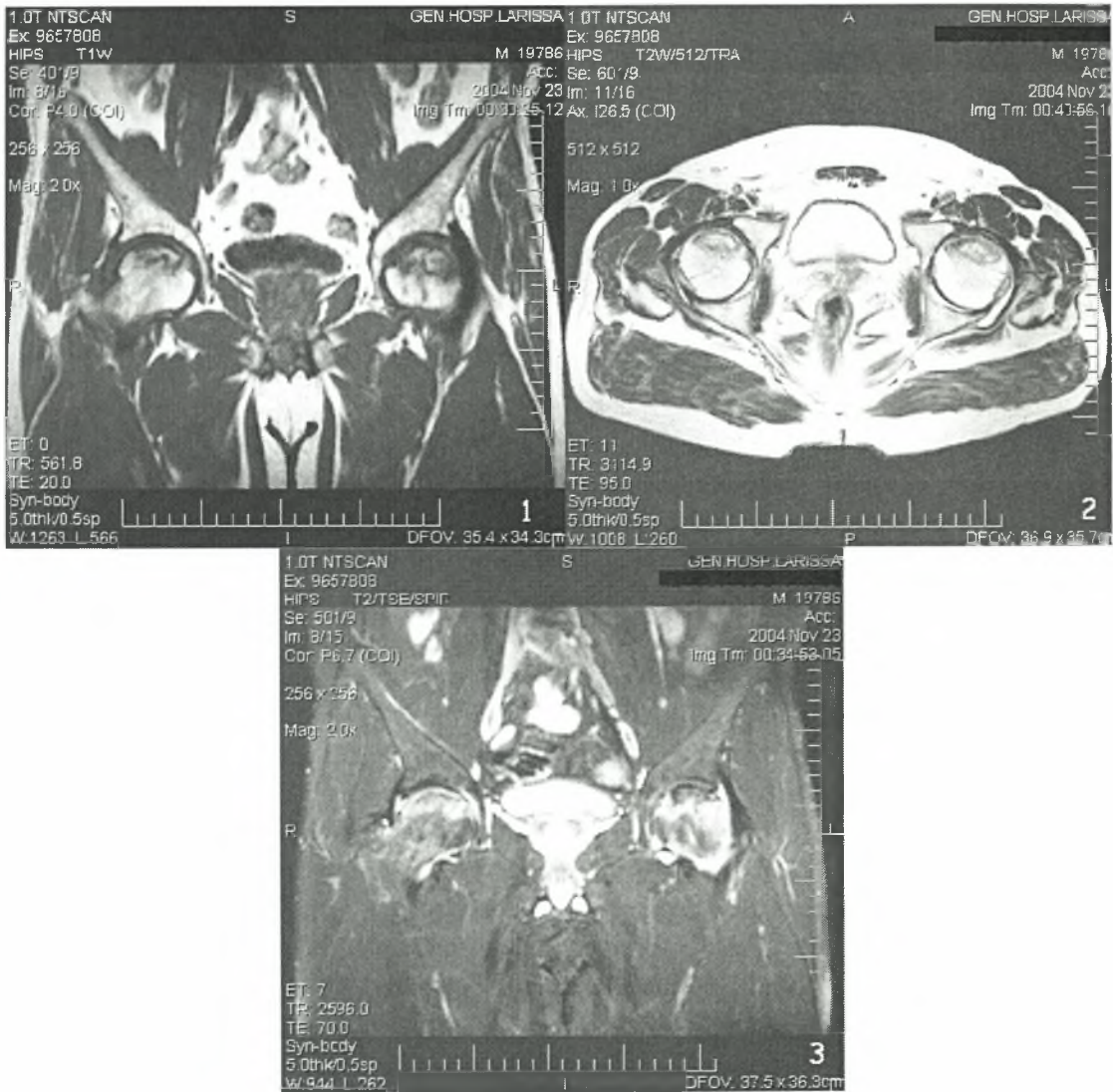
1. σε μετωπιαίο επίπεδο **T1-Spin Echo** (TR/TE: 560/20 ms, matrix: 256x256, slice thickness: 5 mm, NSA:3 FOV:375mm)
2. σε εγκάρσιο επίπεδο **T2-w Fast Spin-Echo** (TR/TE: 3200/100 s, matrix: 512x512, ETL: 11, slice thickness: 5 mm, NSA:8 FOV:375mm),
3. σε μετωπιαίο επίπεδο **T2-w Fast Spin-Echo με καταστολή του σήματος του λίπους** (TR/TE: 3000/90 ms, matrix: 256x256, ETL: 7, slice thickness: 5 mm, NSA:6 FOV:400mm),
4. σε μετωπιαίο επίπεδο **T1-w/TFE Gradient Echo/dynamic** μετά ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας (TR/TE 15/5 ms matrix 256x256 διατομή στη μεσότητα της βλάβης μία εικόνα/9s FOV:350mm)
5. σε λοξό εγκάρσιο επίπεδο μόνο στο πάσχον ισχίο μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας **T1-w Spin Echo ακολουθία με καταστολή του σήματος του λίπους** (TR/TE: 600/17 ms, matrix:512x512, slice thickness: 3 mm FOV:170mm).

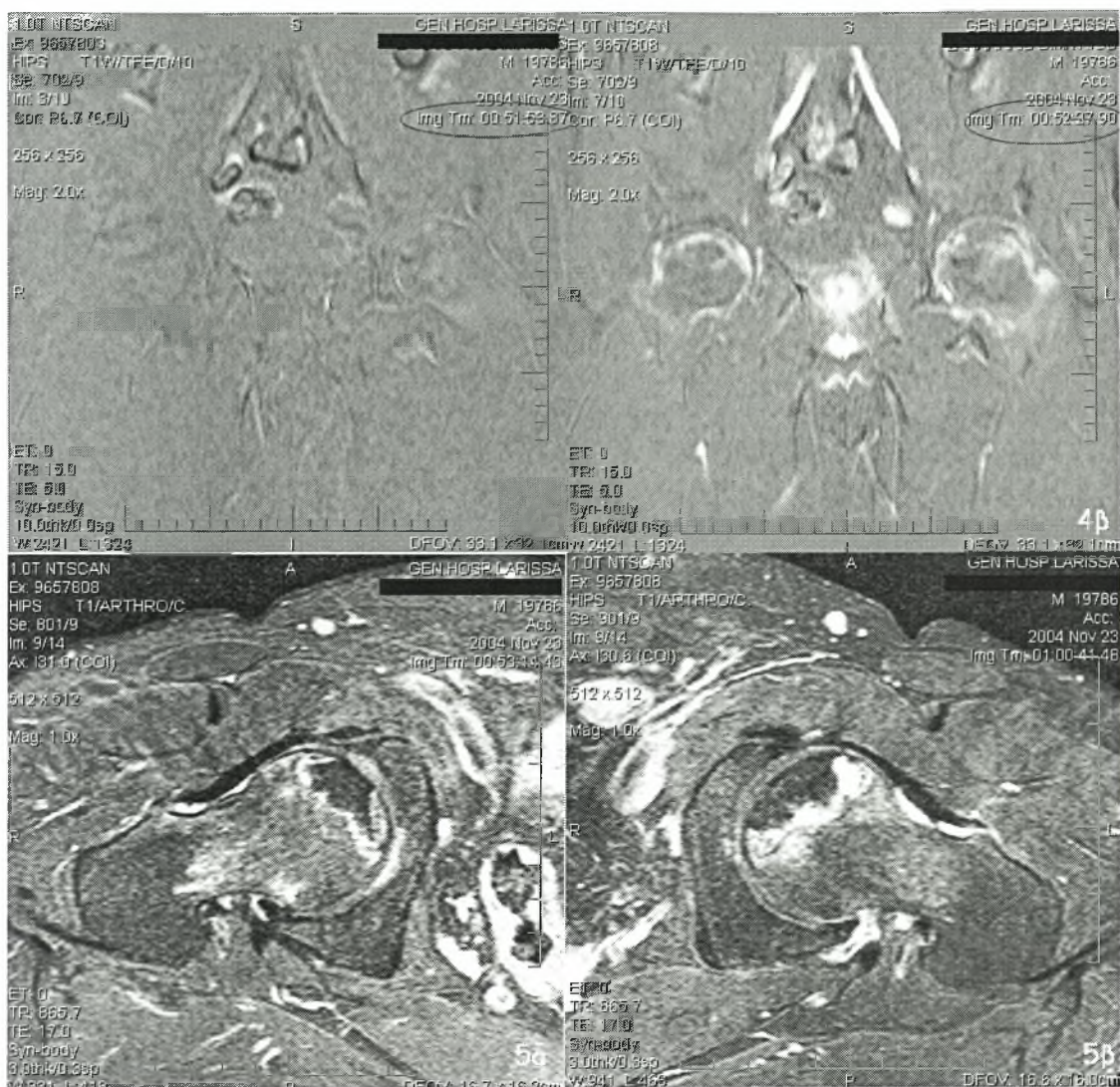
Η T1-w ακολουθία χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της νόσου, ενώ οι υπόλοιπες ακολουθίες για την αρτιότερη σταδιοποίησή της. Η απεικονιστική μελέτη με δυναμικές ακολουθίες T1-w/TFE/dynamic χρησιμοποιήθηκε για τη διαφοροδιάγνωση της οστεονέκρωσης από άλλες νοσολογικές οντότητες της μηριαίας κεφαλής (πχ παροδικό οίδημα μυελού).

Για την αξιολόγηση της βαρύτητας της οστεονέκρωσης του ισχίου χρησιμοποιήθηκε το σύστημα ταξινόμησης της ARCO που παρά το γεγονός ότι είναι δύσχρηστο στην κλινική πράξη (λόγω των πολλών παραμέτρων που λαμβάνει υπόψη), εντούτοις είναι εξαιρετικά λεπτομερές και περιγράφει τη βλάβη με μεγάλη ακρίβεια. Κοινός τόπος και στόχος όλων των συστημάτων ταξινόμησης είναι ο έλεγχος της σφαιρικότητας της κεφαλής διότι από το χαρακτηριστικό αυτό, εξαρτάται η θεραπευτική επιλογή, η έκβαση και η πρόγνωση της νόσου. Ως εκ τούτου, προκειμένου να γίνει όσο το δυνατόν ακριβέστερη περιγραφή της βλάβης, χρησιμοποιήθηκε σε όλα τα στάδια της ARCO ταξινόμησης η πληροφορία που προέκυπτε τόσο από τον έλεγχο με ακτινογραφίες όσο και από την απεικονιστική μελέτη με μαγνητική τομογραφία.



Εικ. 47. Στις ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθια (Α) και βατραχοειδή (Β) προβολή, παρατηρείται οστεονέκρωση και στα δύο ισχία (βέλη).





Εικ. 48. Μελέτη του ασθενούς της εικόνας 47, με μαγνητική τομογραφία. (1) T1-w ακολουθία, (2) T2-w ακολουθία, (3) fat-suppressed T2-w ακολουθία, (4) T1-w/TFE/Dynamic ακολουθία, τη χρονική στιγμή «first pass» του σκιαγραφικού στα λαγόνια αγγεία (α) και 34s αργότερα τη στιγμή του μέγιστου εμπλουτισμού της βλάβης (β), (5) εστιασμένη fat-suppressed T1-w Spin Echo ακολουθία μετά χορήγηση σκιαγραφικού για το δεξιό (α) και το αριστερό (β) ισχίο.

Λαμβάνοντας υπόψη τα βιβλιογραφικά δεδομένα για την παθογένεια και την παθοφυσιολογία της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής, η νόσος θεωρήθηκε συστηματική και όχι «νόσος του ισχίου». Για το λόγο αυτό βασικό στοιχείο της μελέτης αποτέλεσε η λεπτομερής λήψη ιστορικού, ατομικού και κληρονομικού σε μια προσπάθεια να καταγραφούν όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου (λήψη κορτικοστεροειδών, κατανάλωση οινοπνεύματος, χρήση καπνού κτλ) καθώς επίσης και κληρονομικές καταστάσεις που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια της νόσου (διαταραχές πήξης του αίματος, αιμοσφαιρινοπάθειες κτλ). Με βάση το ιστορικό η οστεονέκρωση ταξινομήθηκε σε τρεις κατηγορίες: 1) τη **δευτεροπαθή** όταν υπήρχε ιστορικό νόσου, θεραπευτικών χειρισμών ή άλλης κατάστασης που συνδέεται αιτιοπαθογενετικά με την οστεονέκρωση του ισχίου 2)

την **τραυματική** όταν υπήρχε ιστορικό τραυματισμού της (πάσχουσας) άρθρωσης του ισχίου, και **3**) την **ιδιοπαθή**, όταν απουσίαζε ιστορικό τραυματισμού ή άλλης αιτίας που να συνδέεται με την παθογένεια της οστεονέκρωσης του ισχίου. Σημειωτέον ότι για τις κατηγορίες 1 και 3 χρησιμοποιείται και ο όρος **μη τραυματική** οστεονέκρωση. Στη συνέχεια, όσον αφορά τη δευτεροπαθή οστεονέκρωση καταγράφηκαν όλες οι λεπτομέρειες και οι θεραπευτικοί χειρισμοί για την υποκείμενη νοσολογική οντότητα. Σε ότι αφορά την υποκείμενη - βασική νοσολογική οντότητα αυτή σταδιοποιήθηκε βάση του συστήματος ταξινόμησης ASA (της Αμερικάνικης Αναισθησιολογικής Εταιρίας) για την αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς (Πίν. 15), (Wolters 1996).

Κατά τη λήψη του ατομικού ιστορικού καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικά με το χρονικό σημείο εμφάνισης σαφών συμπτωμάτων, άλγους ή περιορισμού του εύρους κίνησης στην πάσχουσα άρθρωση καθώς επίσης και εάν οι ασθενείς αναζήτησαν ιατρική βοήθεια για τη συγκεκριμένη άρθρωση. Η ηλικία του ασθενούς στο χρονικό αυτό σημείο ορίστηκε ως «**ηλικία έναρξης της νόσου**», παρόλο που μπορεί να μην είχε τεθεί τότε η οριστική διάγνωση οστεονέκρωσης.

Πίνακας 15. Ταξινόμηση της κατάστασης υγείας των ασθενών κατά ASA

- **P1:** φυσιολογικό άτομο, απόλυτα υγιές
- **P2:** ασθενής με ήπια συστηματική νόσο
- **P3:** ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο
- **P4:** ασθενής με σοβαρή συστηματική νόσο που αποτελεί σταθερή απειλή για τη ζωή του
- **P5:** ασθενής σε με επιδεινούμενη πορεία ο οποίος δεν αναμένεται να επιζήσει χωρίς χειρουργική επέμβαση ή άλλη μείζονα θεραπευτική παρέμβαση
- **P6:** ασθενής κλινικά νεκρός, του οποίου τα όργανα είναι δυνατόν να αφαιρεθούν προκειμένου να χρησιμοποιηθούν για μεταμόσχευση.

Το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη της νόσου μέχρι τη στιγμή ένταξης του ασθενούς στη μελέτη μας όπου τέθηκε ή διάγνωση ή όπου ο ασθενής υποβλήθηκε σε ειδική θεραπεία για τη νόσο ονομάστηκε «**διάρκεια της νόσου**».

Από το ατομικό ιστορικό επίσης, καταγράφηκαν οι συνήθειες και ο τρόπος ζωής του ασθενούς, οπότε προέκυψαν πληροφορίες σχετικά με παράγοντες που εμπλέκονται στην αιτιολογία της οστεονέκρωσης, όπως είναι η χρήση καπνού και κατανάλωση οιοπνεύματος. Κατά την προσπάθεια ποσοτικοποίησης της συνήθειας του καπνίσματος χρησιμοποιήθηκε το γινόμενο του αριθμού των πακέτων (των 20 σιγαρέτων) που καταναλώνονται ημερησίως επί τα έτη που έχει διαρκέσει η συνήθεια του καπνίσματος («**packyears**»). Βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων ως όριο μεταξύ μέτριας και της βαριάς χρήσης καπνού θεωρήθηκε αντίστοιχα το μέγεθος των 10 και των 20 packyears (Matsuo 1988, Hirota 1993).

Σχετικά με τη χρήση οιοπνεύματος η λήψη του ιστορικού παρουσίασε δυσκολίες εξαιτίας του γεγονότος ότι όλοι οι χρήστες οιοπνεύματος έκριναν ότι προέβαιναν σε φυσιολογική κατανάλωσή του, θεωρούσαν δε εαυτούς ως «κοινωνικούς πότες». Η εικόνα συγκεκριμενοποιήθηκε όταν καταγράφηκε ο αριθμός των αλκοολούχων ποτών και το είδος αυτών που καταναλώνονταν σε εβδομαδιαία βάση. Στη συνέχεια έγινε αναγωγή σε ml

καθαρής αλκοόλης που κατανάλωναν οι ασθενείς αυτοί εβδομαδιαίως και καταγράφηκαν οι ασθενείς που κατανάλωναν περισσότερο από 400 ml καθαρής αλκοόλης εβδομαδιαίως.

Στη συνέχεια και με τη συγκατάθεση των ασθενών ακολούθησε πλήρης αιματολογικός έλεγχος για την μελέτη της λιπιδαιμικής κατάστασής τους, καθώς και γονιδιακός έλεγχος για κληρονομικούς παράγοντες που συμμετέχουν στις διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού. Προς τούτο έγινε λήψη περίπου 30cc αίματος. Μέρος αυτού του δείγματος χρησιμοποιήθηκε για να γίνει τυπικός λιπιδαιμικός έλεγχος (Πίν. 16). Ένα άλλο μέρος του δείγματος, υποβλήθηκε σε γενετικό έλεγχο για τυχόν μεταλλάξεις σε μια σειρά γονιδίων που ενέχονται στην εκδήλωση θρομβοφιλίας, υποίνωδωσης και αθηροματογένεσης (Πίν. 17). Ο γονιδιακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας της Νευρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και στο εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Το υπόλοιπο συντηρείται σε βαθιά κατάψυξη (-30°C) για τη δημιουργία τράπεζας DNA για ασθενείς με οστεονέκρωση με σκοπό τον επανέλεγχο αυτών των δειγμάτων εάν στο μέλλον ανακαλυφθούν νέες μεταλλάξεις σχετιζόμενες με την αιτιοπαθογένεια της οστεονέκρωση.

Πίνακας 16. Η μελέτη της λιπιδαιμικής κατάστασης ασθενών με οστεονέκρωση και οι τιμές που θεωρήθηκαν ως φυσιολογικές

	Φ.Τ.		Φ.Τ.
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ	<200mg/dL	ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ α (Lpa)	30 mg/dL
ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ HDL	>45mg/dL	ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ Α1 (Apo A1)	81-85 mg/dL
ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ LDL	<155mg/dL	ΑΠΟΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΗ Β (Apo B)	46-164 mg/dL
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	40-160mg/dL		

Πίνακας 17. Οι παράγοντες που μελετήθηκαν στο γονιδιακό έλεγχο ασθενών με οστεονέκρωση του ισχίου. Στην τρίτη στήλη αναγράφεται η μετάλλαξη που μελετήθηκε για κάθε παράγοντα.

ΣΥΝΤ/ΞΙΑ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ
F V Leiden	Παράγοντας V της πήξης τύπου Leiden	G(1691)A
F V	Παράγοντας V της πήξης	H(1299)A
F II	Παράγοντας II ή Προθρομβίνη	G(20210)A
F XIII	Παράγοντας XIII της πήξης	V(34)L
F β-Fib	Παράγοντας β-ινωδογόνου της πήξης	G455A
P.A.I.	Αναστολέας του Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου	4G/5G
MTHFR	Γονίδιο ελέγχου παραγωγής Ομοκυστεΐνης	C(677)T
		A(1298)C
ACE	Ένζυμο του μετατροπέα της αγγειοτενσίνης	D/I
PON 192	Γονίδιο της Παραοξινάσης 1	Q/R
PON 55		M/L

Στα πλαίσια της συστηματικής Θεώρησης της οστεονέκρωσης, η διερεύνηση, μετά την επιβεβαίωση της διάγνωσης, περιελάμβανε απεικονιστικό έλεγχο οποιουδήποτε

σημείου του σκελετού, για το οποίο ο ασθενής ανέφερε εν τω βάθει οστικό άλγος. Ο απεικονιστικός έλεγχος περιελάμβανε:

- A. απλές ακτινογραφίες σε δύο επίπεδα προβολής
- B. Σπινθηρογράφημα σκελετού με Tc^{99}
- Γ. μαγνητική τομογραφία με την εφαρμογή συμβατικών T2-w ακολουθιών με καταστολή του σήματος του λίπους και διάρκεια <5min.

Στα πλαίσια της ολιστικής θεώρησης του ασθενούς, και λαμβάνοντας υπόψη ότι στον αιτιοπαθογενετικό μηχανισμό βασικό ρόλο ασκεί κάποιας μορφής διαταραχή του συστήματος της μικροκυκλοφορίας, η διερεύνηση των ασθενών ολοκληρώθηκε με έλεγχο των μικρών αγγείων για την ύπαρξη πιθανής μικροαγγειοπάθειας. Ο έλεγχος αυτός περιελάμβανε:

1. Συνήθη Καρδιολογική εξέταση μετά υπερηχογραφήματος της καρδιάς, για το έλεγχο της κινητικότητας των τοιχωμάτων της.
2. Τυπική οφθαλμολογική εξέταση με βυθοσκόπηση οφθαλμών για τυχόν παρουσία αγγειακών βλαβών του αμφιβληστροειδούς
3. Triplex καρωτίδων, με το οποίο μελετήθηκε το εύρος του αυλού του αγγείου, το πάχος του ενδοθηλίου και η ταχύτητα ροής του αίματος.
4. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Η μελέτη έγινε στον ίδιο μαγνητικό τομογράφο που πραγματοποιήθηκε και η διερεύνηση του σκελετού. Η ακολουθία που χρησιμοποιήθηκε ήταν: Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR), (TR/TE: 11000/140 ms, matrix: 256 × 256, ETL: 32, slice thickness:5 mm).

Στη συνέχεια, και κατόπιν των πρώτων ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου, (τα οποία ανέδειξαν περιοχές παθολογικής έντασης σήματος στο εγκεφαλικό παρέγχυμα), η διερεύνηση ολοκληρώθηκε με τη χρήση του Πολυφασικού Ερωτηματολογίου Προσωπικότητας της Μινεσότα, (MMPI- έκδοση 1) προκειμένου να μελετηθεί η πιθανή ύπαρξη διαταραχών προσωπικότητας και ψυχοπαθολογίας στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής.

Τέλος, αξιολογήθηκε η θεραπευτική επιλογή κατά την αντιμετώπιση των ασθενών αυτών με οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής. Οι ασθενείς ανάλογα με τον τρόπο αντιμετώπισης χωρίστηκαν σε τέσσερις κατηγορίες: στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με α) με τρυπανισμούς της βλάβης, β) χρήση μοσχεύματος αγγειομένης περόνης, γ) εμφύτευμα πορώδους ράβδου τανταλίου και δ) ολική αρθροπλαστική του ισχίου.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά σε κλινική αξιολόγηση της βαρύτητας της βλάβης με τις παρακάτω δοκιμασίες λειτουργικότητας του ισχίου:

1. το σύστημα αξιολόγησης *Harris Hip Score (HSS)*. Η αξιολόγηση γίνεται με βάση πληροφορίες που συλλέγονται κατά τη συνέντευξη του ασθενούς και από την κλινική εξέτασή του από το θεράποντα ιατρό. Το αποτέλεσμα αξιολογείται ανάλογα με τη βαθμολογία ως άριστο: >90, καλό: 80-90, μέτριο: 70-79, πτωχό: <69 (Kalairajah 2005, Aguilar 2005, Hoeksma 2003, Kili 2003, Soderman 2001, Garrelie 1998).

2. το σύστημα αξιολόγησης *Oxford Hip Score*. Αποτελεί ερωτηματολόγιο που συμπληρώνεται από τον ασθενή χωρίς την παρουσία του θεράποντος ιατρού. Το αποτέλεσμα του καταδεικνύει το βαθμό αναπηρίας που αντιλαμβάνεται ο ασθενής στις καθημερινές του δραστηριότητες εξαιτίας των ενοχλημάτων που αντιμετωπίζει, κατά τον τελευταίο μήνα, από το πάσχον ισχίο (Kalairajah 2005, Wylde 2005, Gosens 2005, McMurray 1999).
3. το σύστημα αξιολόγησης του *Hospital for Special Surgery (HSS - Hip Rating System)*. Αποτελεί ερωτηματολόγιο που συμπληρώνεται από τον ασθενή χωρίς την παρουσία του θεράποντος ιατρού και αφορά τα ενοχλήματα από το πάσχον ισχίο. Το αποτέλεσμα αξιολογείται ανάλογα με τη βαθμολογία ως άριστο: >32, καλό: 24-31, μέτριο: 16-23, πτωχό: <15 (Peterson 2004, Johanson 1992, Wilson 1972).

Εξαιτίας του γεγονότος ότι για να γίνει οποιαδήποτε από τους ανωτέρω τύπους διερεύνησης πέραν της διάγνωσης και αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης του ισχίου, ζητήθηκε η συγκατάθεση του ασθενούς, προέκυψαν διάφορες υποομάδες ανάλογα με τον αριθμό των ασθενών που δέχτηκε να υποβληθεί σε επιπρόσθετη διερεύνηση και ανάλογα με τη μελέτη που ο πληθυσμός αυτός επέλεξε να υποβληθεί. Στον πίνακα 19 παρατίθενται οι παράμετροι της επιπλέον διερεύνησης και ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχε σε αυτά.

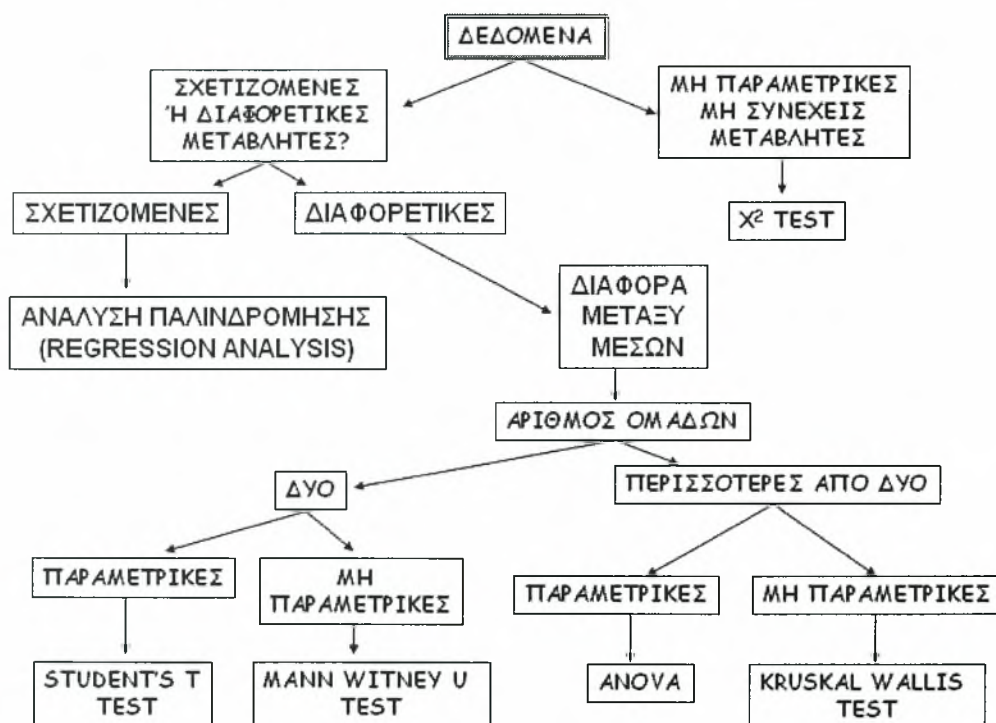
Πίνακας 19. Υποσύνολα μελέτης στον πληθυσμό με οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ
Η θέση της μαγνητικής τομογραφίας στην εκτίμηση της οστεονεκρωτικής βλάβης της μηριαίας κεφαλής	72 ασθενείς 115 ισχία
Μελέτη της υποκείμενης νοσολογικής οντότητας στη δευτεροπαθή οστεονέκρωση	134 ασθενείς
Μελέτη των συμπτωματικών πολλαπλών εντοπίσεων της οστεονέκρωσης στο σκελετό	134 ασθενείς
Γονιδιακός έλεγχος μεταλλάξεων παραγόντων του πηκτικού μηχανισμού στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση	78 ασθενείς
Μελέτη της κατάστασης της μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση	104 ασθενείς
Μελέτη ασθενών με μη τραυματική οστεονέκρωση με το πολυφασικό ερωτηματολόγιο προσωπικότητας της Μινεσότα (MMPI)	75 ασθενείς
Αξιολόγηση της θεραπευτικής προσέγγισης στους ασθενείς με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής	129 ασθενείς 180 ισχία

2.3.2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

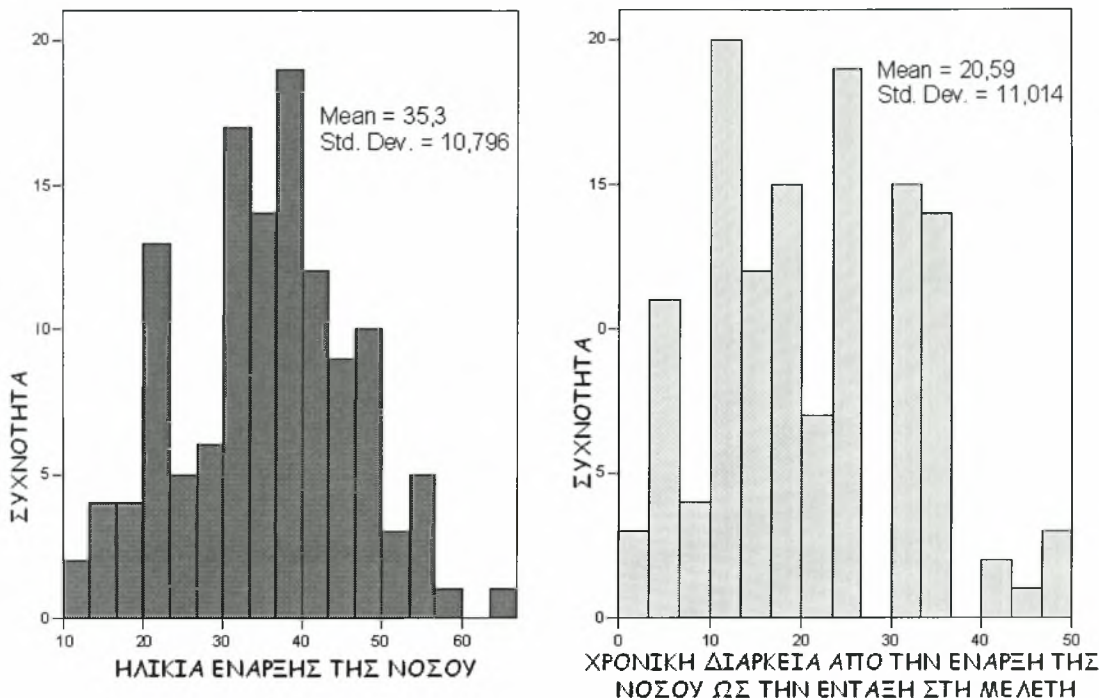
Οι περισσότερες από τις μεταβλητές που προέκυψαν από την ανάλυση του πληθυσμού με οστεονέκρωση ήταν μη παραμετρικές. Για τις μη παραμετρικές, μη συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το χ^2 -test. Για τη σύγκριση δύο ομάδων με μη παραμετρικές συνεχείς μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε το Mann - Whitney U test. Όταν οι ομάδες μελέτης στις μεταβλητές αυτών των χαρακτηριστικών ήταν περισσότερες από δύο, τότε χρησιμοποιήθηκε το Kruskal - Wallis test. Για τη συσχέτιση περισσότερων των δύο ομάδων, όπου οι μεταβλητές ήταν συνεχείς παραμετρικές, χρησιμοποιήθηκε one - way ANOVA (Analysis Of Variance). Επίσης, για συνεχείς παραμετρικές ανεξάρτητες μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε απλή γραμμική παλινδρόμηση. Γενικά ο στατιστικός αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε απεικονίζεται στον Πίνακα 20. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS (SPSS ver. 12 Chicago, Illinois). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε σε $p < 0,05$.

Πίνακας 20. Ο στατιστικός αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης.



2.4.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

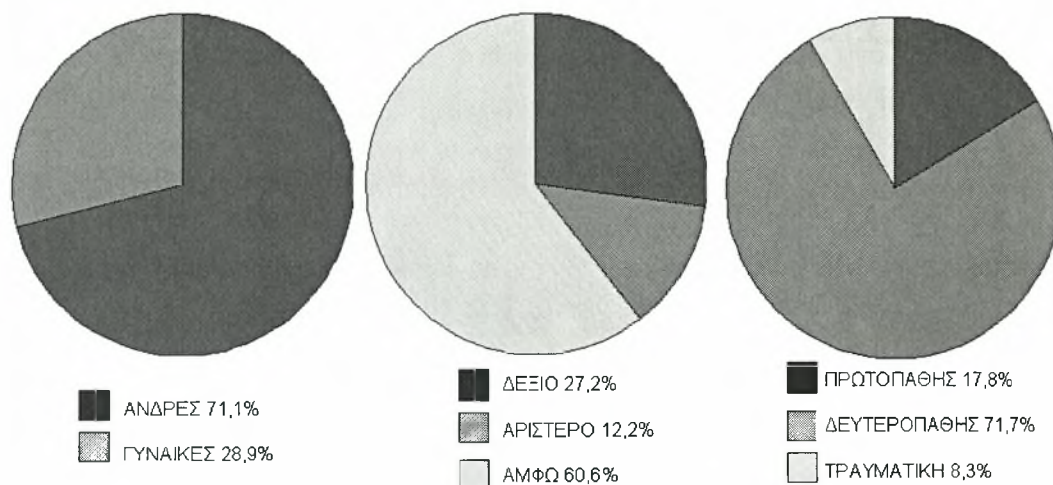
Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης αποτελείται από 180 ασθενείς, με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής και 289 προσβεβλημένα ισχία. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση ή την παραπομπή για αντιμετώπιση ήταν 37,01 έτη (SD= 11,71 και διακύμανση 13-71 έτη), ενώ η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν 35,3 έτη (SD=10,79 με διακύμανση 12-70 έτη). Έτσι λοιπόν η μέση διάρκεια της νόσου ανέρχεται σε 20,59 μήνες (SD=11,01 με διακύμανση 2-48 μήνες), (Εικ 49).



Εικ 49. Κατανομή ηλικίας έναρξης της νόσου (αριστερά). Το δεξιό ιστόγραμμα παρουσιάζει την κατανομή του χρόνου (σε μήνες) που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την προσέλευση του ασθενούς σε ειδικό κέντρο όπου επιτελέστηκε πλήρης διερεύνηση και η κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση.

Σχετικά με τη φυλετική κατανομή της νόσου παρατηρήθηκε σαφής επικράτηση του άρρενος φύλου, με 128 άνδρες, έναντι 52 γυναικών (Εικ 50). Παρατηρήθηκε δηλαδή αναλογία ανδρών/γυναικών 2,46:1 η οποία είναι ελαφρώς μεγαλύτερη από εκείνη που περιγράφεται στη βιβλιογραφία (2,33:1) (Assouline-Dagan 2002). Όσον αφορά τη μέση ηλικία δεν παρατηρηθεί διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Η νόσος ήταν αμφοτερόπλευρη σε 109 ασθενείς ενώ 49 ασθενείς εμφάνιζαν προσβολή μόνο στο δεξί ισχίο και 22 μόνο στο αριστερό (Εικ 50). Οι ασθενείς με τραυματική οστεονέκρωση ανέρχονταν σε 16, με ιδιοπαθή οστεονέκρωση σε 30, και με δευτεροπαθή σε 134 (Εικ 50).

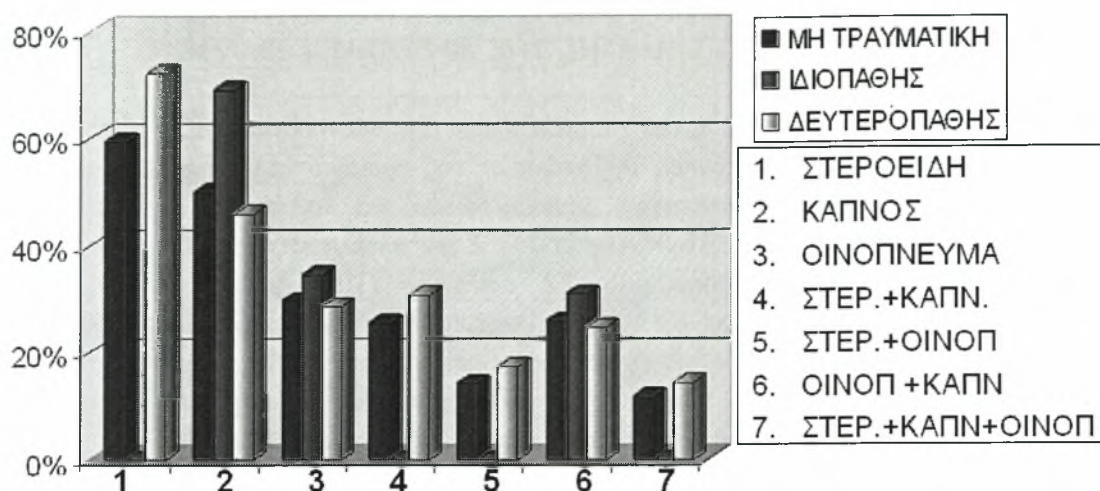


Εικ. 50. Ποσοστιαία κατανομή της νόσου όσον αφορά το φύλο, το πάσχον ισχίο και την αιτιολογία της νόσου.

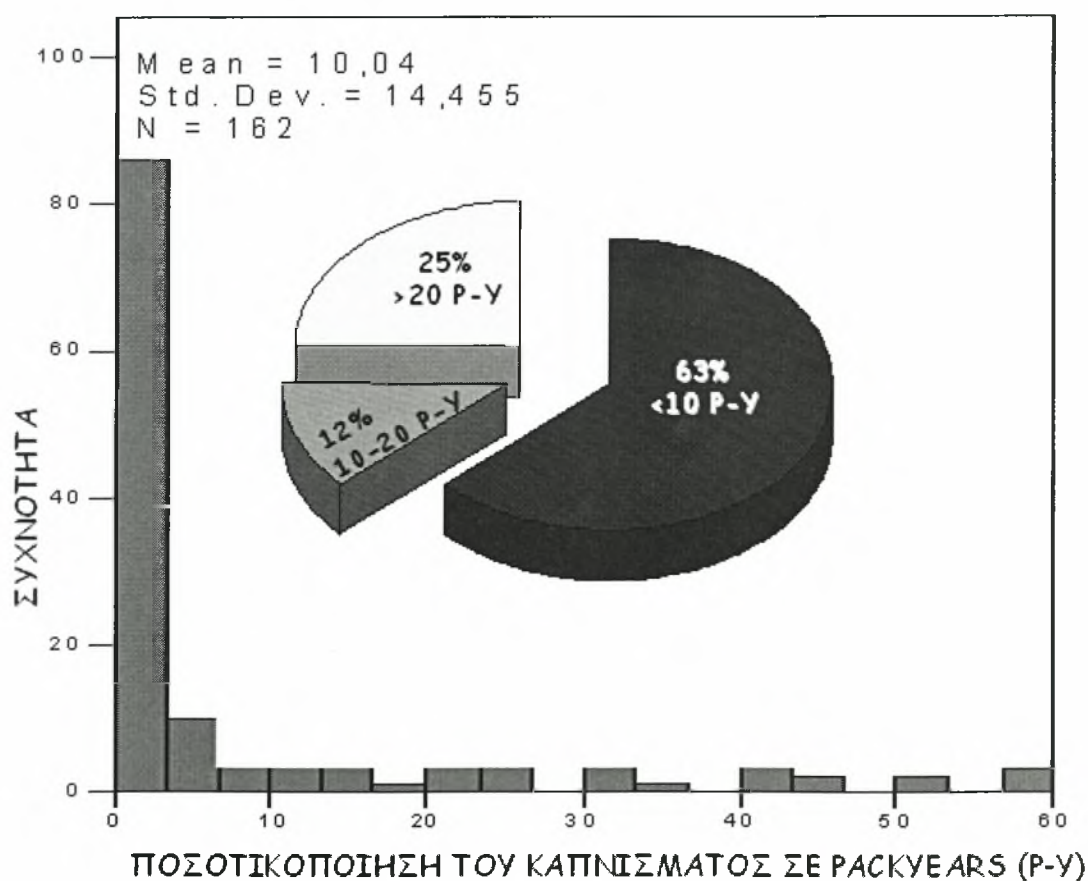
Σχετικά με το ιστορικό θεραπείας με στεροειδή και τις συνήθειες των ασθενών σχετικά με τη χρήση καπνού και οινοπνεύματος, τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 21 (Εικ. 51). Η υψηλή συχνότητα (72%) ιστορικού λήψης στεροειδών στους ασθενείς με δευτεροπαθή οστεονέκρωση υπήρξε αναμενόμενη. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς με ιδιοπαθή οστεονέκρωση παρουσίασαν πολύ υψηλά ποσοστά χρήσης καπνού (69%) και οινοπνεύματος (34,5%). Μάλιστα σχετικά με τη χρήση καπνού παρατηρείται και στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,02$) σε σύγκριση με την παρατηρούμενη συχνότητα στον πληθυσμό με δευτεροπαθή οστεονέκρωση (45,9%). Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών ανήκει στους ήπιους καπνιστές (Εικ. 52).

Πίνακας 21. Ποσοστιαία αναλογία αναφορικά με ιστορικό λήψης στεροειδών, χρήσης καπνού, κατανάλωσης οινοπνεύματος και συνύπαρξης των παραγόντων αυτών, στους ασθενείς με οστεονέκρωση.

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΛΗΨΗΣ Ή ΧΡΗΣΗΣ	ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ
ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ	59,3%	-	72%
ΚΑΠΝΟΥ	50%	69%	45,9%
ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑΤΟΣ	29,6%	34,5%	28,6%
ΣΤΕΡ. + ΚΑΠΝΟΥ	25,3%	-	30,8%
ΣΤΕΡ. + ΟΙΝΟΠ.	14,2%	-	17,3%
ΟΙΝΟΠ. + ΚΑΠΝ	25,9%	31%	24,8%
ΣΤΕΡ. + ΚΑΠΝ. + ΟΙΝΟΠ.	11,7%	-	14,3%



Εικ. 51. Τα ποσοστά λήψης στεροειδών, χρήσης καπνού, κατάχρησης οιοπνεύματος και οι συνδυασμοί τους στους ασθενείς με μη τραυματική, ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση



Εικ 52. Παρουσιάζεται η κατανομή της ποσοτικοποίησης του καπνίσματος σε packyears (P-Y). Το ένθετο γράφημα παρουσιάζει το ποσοστό των ασθενών που έκαναν χρήση καπνού: ήπια (< 10 packyears) μέτρια (10-20 packyears) και βαριά χρήση (>20 packyears).

2.4.2. Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΗΣ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΤΗΣ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ

Κοινός τόπος και ταυτόχρονα κριτικό σημείο όλων των συστημάτων ταξινόμησης της οστεονέκρωσης αποτελεί η αξιολόγηση της απώλειας της σφαιρικότητας της μηριαίας κεφαλής. Όλες οι μέχρι τώρα κατατάξεις χρησιμοποιούν για το σκοπό αυτό τις πληροφορίες από τις ακτινογραφίες (Steinberg 2004). Στον πληθυσμό της μελέτης μας περιλαμβάνονταν ένα ομοιογενές υποσύνολο 72 ασθενών (115 ισχίων), όπου ο απεικονιστικός έλεγχος (ακτινογραφίες και MRI) έγινε με το ίδιο πρωτόκολλο και στο ίδιο εργαστήριο (βλέπε κεφάλαιο 2.3). Το υλικό αυτό χρησιμοποιήθηκε για να μελετηθεί το όφελος από τη χρησιμοποίηση της πληροφορίας που προκύπτει από την MRI στην αξιολόγηση της σφαιρικότητας της μηριαίας κεφαλής με οστεονέκρωση. Η κατάταξη της βαρύτητας της νόσου έγινε με αξιολόγηση και των δύο απεικονιστικών μεθόδων (ακτινογραφιών και MRI) με κοινή συναίνεση, από έναν απεικονιστή, έμπειρο σε παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος και από έναν ειδικευόμενο ορθοπαιδικό, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια ταξινόμησης της νόσου κατά ARCO. Πρώτα αξιολογήθηκαν και καταγράφηκαν τα ευρήματα των ακτινογραφιών (προσθιοπίσθιας και βατραχοειδούς προβολής). Κατόπιν, και μετά πάροδο μίας εβδομάδος, χωρίς την παρουσία της προηγούμενης καταγραφής (από τις ακτινογραφίες), έγινε η αξιολόγηση των ευρημάτων της μαγνητικής τομογραφίας. Η αξιολόγηση των δύο μεθόδων φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 22.

Τα δεδομένα που προέκυψαν από την αξιολόγηση των δύο απεικονιστικών μεθόδων, συγκρίθηκαν μεταξύ τους για κάθε επιμέρους ασθενή χρησιμοποιώντας σαν μέθοδο αναφοράς τη MRI. Με αυτόν τον τρόπο καταγράφηκαν τα ψευδώς θετικά και τα ψευδώς αρνητικά για τον έλεγχο με απλές ακτινογραφίες που αποτελεί την υπό εξέταση μέθοδο.

Πίνακας 22. Κατάταξη της οστεονεκρωτικής βλάβης σύμφωνα με τα κριτήρια της ARCO ταξινόμησης με βάση την πληροφορία των απλών ακτινογραφιών και της μαγνητικής τομογραφίας χωριστά (όπου No ο αύξοντας αριθμός του ασθενούς στη συγκεκριμένη μελέτη).

ΑΣΘΕΝΗΣ No	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΛΩΝ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΩΝ				ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ MRI			
	ΣΤΑΔΙΟ	ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΕΚΤΑΣΗ	ΚΑΘΙΖΗΣΗ	ΣΤΑΔΙΟ	ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΕΚΤΑΣΗ	ΚΑΘΙΖΗΣΗ
1.	0				I	B	C	N
2.	0				I	B	C	N
3.	IV				IV			
4.	0				III	C	C	B
5.	III	C	C	B	II	C	B	N
6.	II				IV			
7.	III	C	C	A	III	C	C	A
8.	II	C	B	N	II	B	B	
9.	III	C	C	B	III	C	C	B
10.	III	C	C	B	IV			
11.	III	C	B	B	III	C	C	B
12.	II	B	B	N	II	C	B	N

13.	III	C	C	A	II	B	B	N
14.	IV				IV			
15.	IV				IV			
16.	III	C	C	A	III	B	B	A
17.	II	C	B	N	II	B	B	A
18.	0				I	C	C	N
19.	III	C	C	B	III	C	C	B
20.	0				III	C	C	B
21.	IV				IV			
22.	IV				IV			
23.	IV				IV			
24.	II	C	B	N	II	C	C	N
25.	0				I	A	A	N
26.	III	B	B	A	III	C	C	A
27.	0				III	C	C	A
28.	IV				IV			
29.	III	C	C	B	IV			
30.	IV				IV			
31.	0				III	C	C	A
32.	III	C	C	A	III	C	C	A
33.	II	C	C		II	C	B	N
34.	III	C	C	B	III	C	B	A
35.	II	C	B		II	C	C	N
36.	III	C	C	C	IV			
37.	II	C	C	N	III	C	C	A
38.	II	C	C	N	II	C	C	N
39.	III	C	C	B	III	C	C	A
40.	II	B	C	0	II	B	B	
41.	III	C	C	A	III	C	C	C
42.	II	C	B		II	C	B	
43.	III	C	C	A	III	C	C	B
44.	IV				IV			
45.	IV				IV			
46.	IV				IV			
47.	II	B	B	N	II	C	C	
48.	0				I	B	B	
49.	III	B	C	A	III	B	B	A
50.	II	C	C	N	II	C	C	
51.	III	C	C	A	III	C	C	A
52.	III	B	B	A	III	B	B	A
53.	III	C	C	A	III	C	C	A
54.	0				I	C	C	N
55.	III	C	C	A	III	C	C	A
56.	III	C	C	A	III	C	C	A
57.	III	C	C	B	III	C	C	A
58.	III	C	C	B	III	C	C	A
59.	0				I	A	A	N
60.	III	C	C	B	IV			
61.	III	C	C	A	III	C	C	A
62.	III	C	C	A	III	C	C	A
63.	III	B	B	A	II	C	C	
64.	III	C	C	B	III	C	C	B
65.	IV				IV			
66.	III	C	C	A	III	B	B	A
67.	II	C	C		II	B	B	
68.	III	C	C	A	III	C	C	A
69.	II	C	C	N	II	C	C	
70.	IV				IV			
71.	II	B	B		II	B	A	N
72.	III				IV			

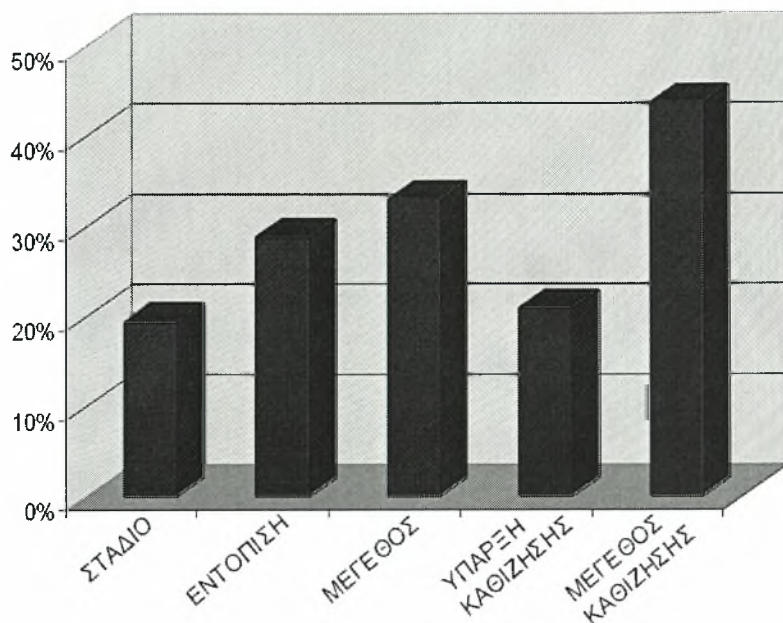
73.	0				I	C	C	N
74.	II	C	C	N	II	C	C	N
75.	II	B	B	N	II	C	C	N
76.	0				I	A	B	
77.	II	C	C	N	III	C	C	A
78.	III	C	C	A	III	C	C	A
79.	III	C	C	B	III	C	C	A
80.	0				I	C	C	N
81.	III	B	B	A	III	C	C	A
82.	0				I	C	C	
83.	II	B	B	N	II	C	B	
84.	III	C	C	A	III	C	C	A
85.	IV				IV			
86.	IV				IV			
87.	IV				IV			
88.	0				I	A	A	N
89.	III	C	C	C	III	C	C	A
90.	II	B	C	N	III	C	C	A
91.	IV				IV			
92.	II	C	C	N	II	C	C	
93.	II	C	B	N	II	C	B	N
94.	III	C	C	B	III	C	C	A
95.	0				I	A	A	
96.	III	C	C	A	III	C	C	B
97.	0				I	C	C	
98.	0				I	C	C	N
99.	III	C	B	A	III	C	C	A
100.	II	C	C	N	III	C	C	A
101.	IV				IV			
102.	0				I	B	B	N
103.	II	C	C	N	II	C	C	N
104.	III	C	C	A	III	C	C	A
105.	II	C	C	N	II	C	C	N
106.	III	C	C	A	III	C	C	A
107.	III	B	C	A	III	C	C	C
108.	II	C	B	N	II	C	C	N
109.	III	B	C	A	III	C	C	A
110.	II	B	C	0	III	B	C	A
111.	III	B	C	A	III	C	C	A
112.	IV				IV			
113.	II	C	C		III	C	C	A
114.	III	C	C	A	III	C	C	A
115.	0				I	A	A	

2.4.2.1. Αποτελέσματα

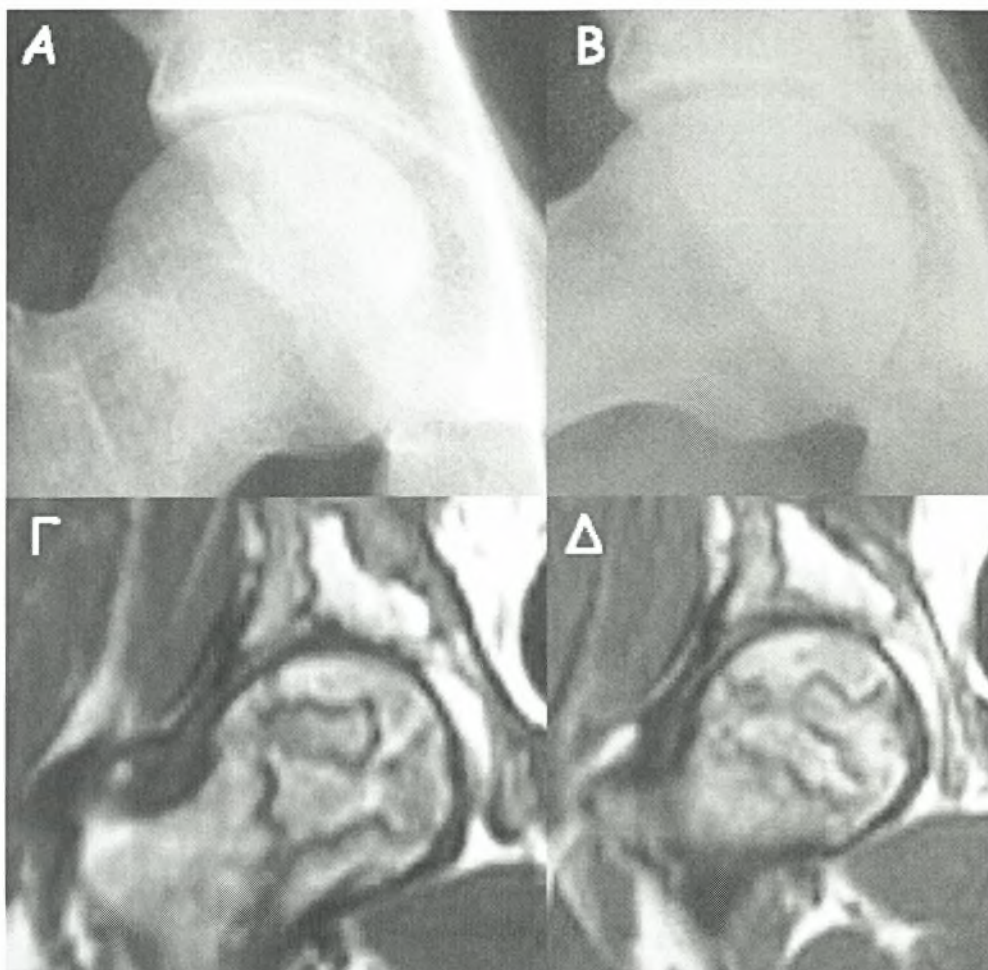
Από τη μελέτη των παραπάνω δεδομένων διαπιστώθηκε μεγάλη ασυμφωνία στην εκτίμηση της οστεονεκρωτικής βλάβης μεταξύ ακτινογραφιών και της MRI. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας ως μέθοδο αναφοράς τη MRI, παρατηρήθηκε διαφοροποίηση στα ευρήματα των ακτινογραφιών σχετικά με το στάδιο της νόσου στο 19,4% των ισχίων, όσον αφορά την εντόπιση στο 28,8%, όσον δε αφορά την έκταση της βλάβης στο 32,9% των περιπτώσεων. Σχετικά με την ύπαρξη καθίζησης, διαφοροποίηση παρατηρήθηκε στο 20,8% ενώ σχετικά με το μέγεθός της, η διαφοροποίηση ανήλθε στο 43,7% των ισχίων (Εικ. 53 έως 57).

Ταυτόχρονα μελετήθηκε σε πόσα ισχία οι ακτινογραφίες υπερεκτίμησαν ή υποεκτίμησαν τη βλάβη. Η εν λόγω μελέτη αφορούσε αναλυτικά κάθε επιμέρους

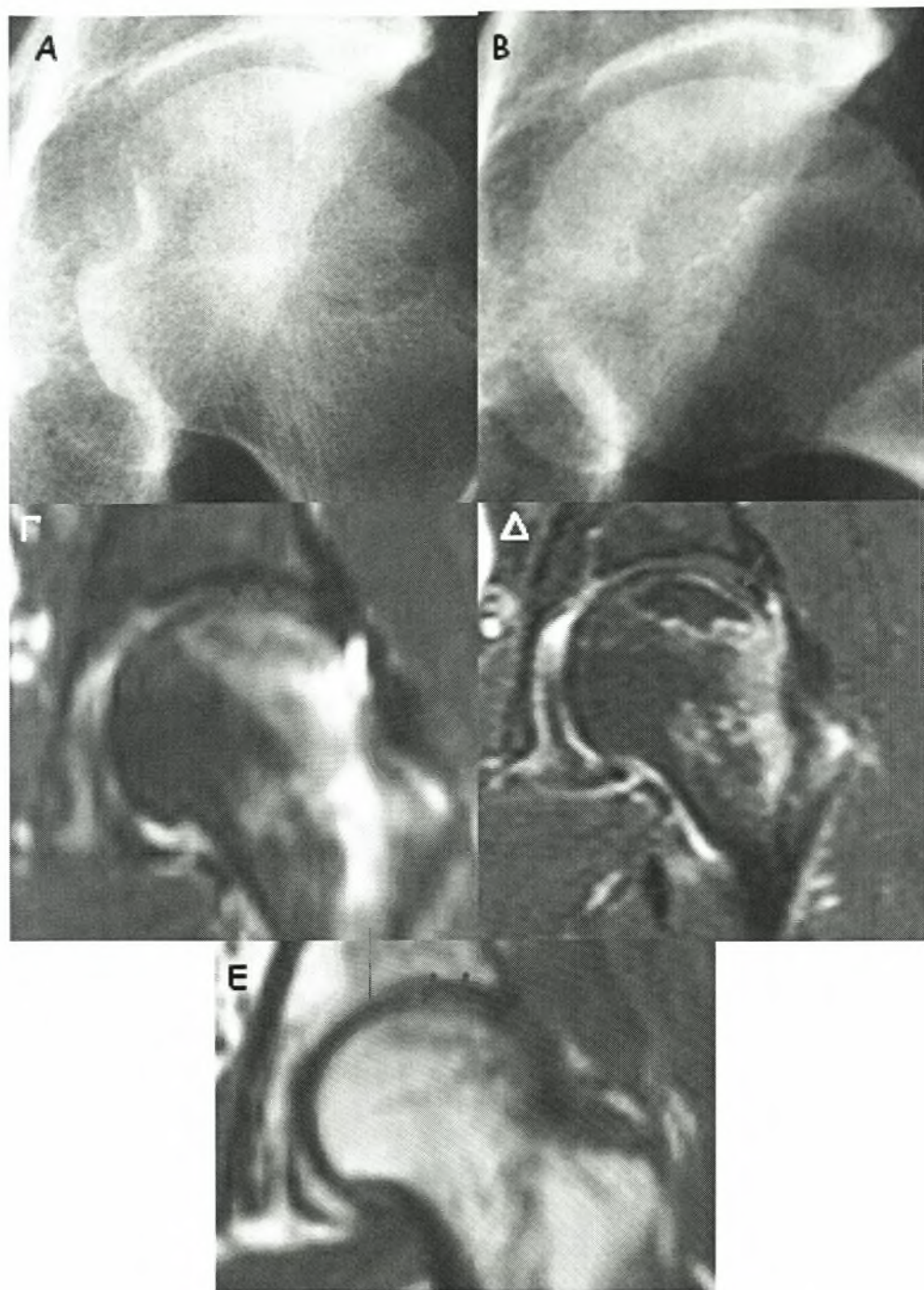
χαρακτηριστικό της (Πίν. 23). Στη συνέχεια υπολογίστηκαν η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και η αρνητική προγνωστική αξία της μελέτης της οστεονέκρωσης με απλές ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθια και βατραχοειδή προβολή (Πίν. 24).



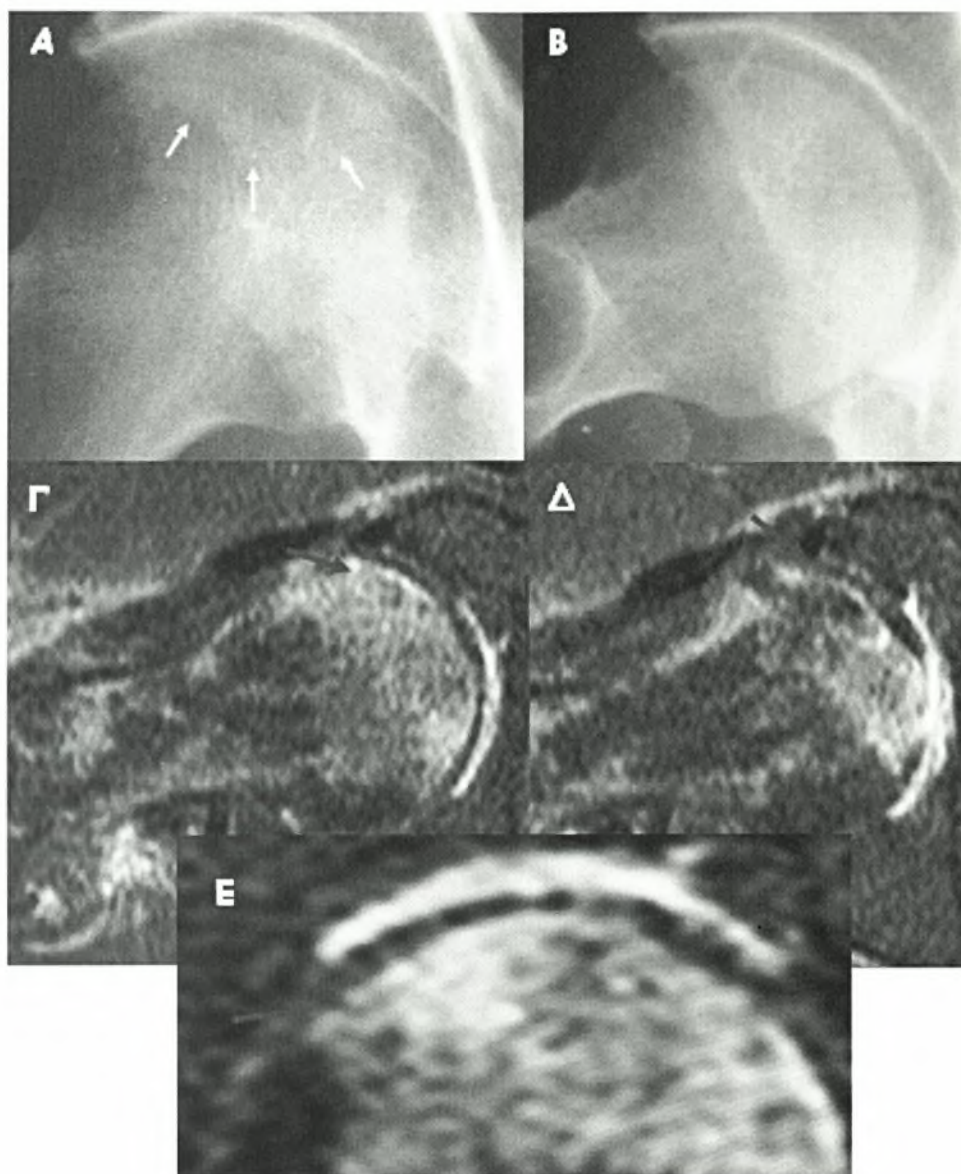
Εικ. 53. Τα ποσοστά διαφοροποίησης των ευρημάτων των ακτινογραφιών σε σχέση με εκείνα της μαγνητικής τομογραφίας για καθένα από τα χαρακτηριστικά της οστεονεκρωτικής βλάβης που μελετήθηκε (επάνω). Συγκεντρωτικά ποσοστά συμφωνίας και ασυμφωνίας των ακτινογραφιών με τη μαγνητική τομογραφία (κάτω)



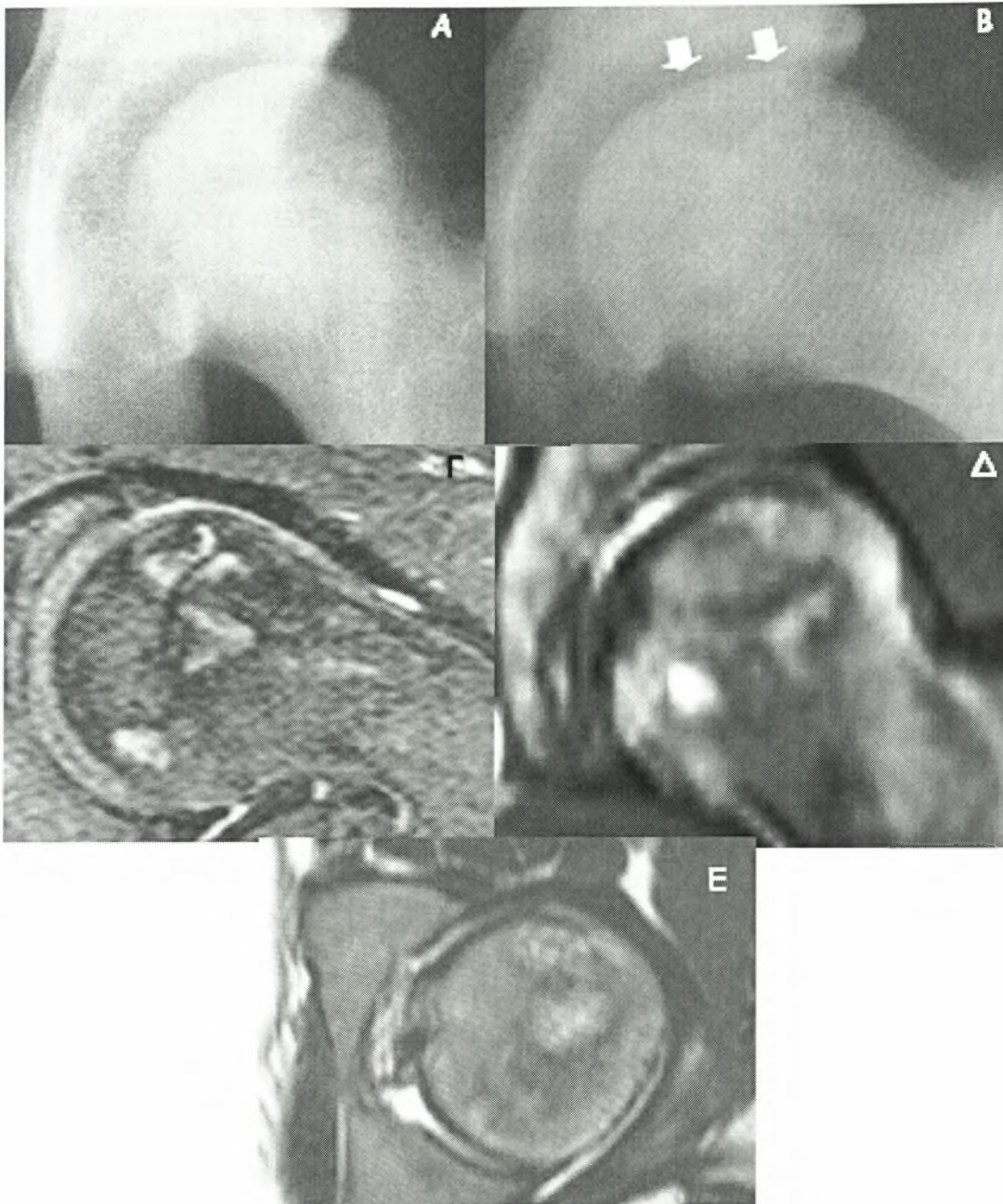
Εικ. 54. ασθενής 27 ετών με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής. Οι ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθια (Α) και βτραχοειδή προβολή (Β) δεν παρουσιάζουν παθολογικά ευρήματα οστεονέκρωσης. Αντιθέτως η μαγνητική τομογραφία σε ακολουθία T1-w (Γ,Δ) αποκαλύπτει μεγάλη οστεονεκρωτική βλάβη σταδίου I.C.C κατά ARCO. Πρόκειται για βλάβη μη εμπεριεχόμενη που έχει πιθανότητα 95% να παρουσιάσει καθίζηση σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 2 ετών.



Εικ. 55. Ασθενής 38 ετών με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής. Οι ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθια (Α) και βτραχοειδή προβολή (Β) παρουσιάζουν εικόνα μεγάλης οστεονεκρωτικής βλάβης με διατήρηση της σφαιρικότητας της αρθρικής επιφάνειας, σταδίου II.C.C κατά ARCO. Αντιθέτως στην μαγνητική τομογραφία οι ακολουθίες Fat-Suppressed T2-w TSE (Γ), Fat-suppressed T1-w Spin Echo μετά I.V. χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (Δ) και T1-w Spin Echo (Ε) παρουσιάζουν επιπέδωση της αρθρικής επιφάνειας (βέλη) της τάξεως του 15% με αποτέλεσμα το στάδιο της νόσου να μεταπίπτει σε III.C.C.A κατά ARCO.



Εικ. 56. Ασθενής 48 ετών με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής. Οι ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθια (Α) και βατραχοειδή προβολή (Β) αναδεικνύουν την παρουσία οστικού εμφράκτου (βέλη), σταδίου II.C.B κατά ARCO. Αντίθετα η μαγνητική τομογραφία σε ακολουθία Fat-suppressed T1-w Spin Echo μετά I.V. χορήγηση παραμαγνητικής ουσία (Γ,Δ,Ε) αποκαλύπτει υποχόνδρια ημισεληνοειδή γραμμή (crescent sign) που αντιστοιχεί σε υποχόνδριο κάταγμα (βέλη), καθώς επίσης και έκταση βλάβης που αντιστοιχεί σε ποσοστό >30% της αρθρικής επιφάνειας. Κατά συνέπεια το στάδιο της βλάβης χαρακτηρίζεται ως III.C.A κατά ARCO.



Εικ. 57. ασθενής 16 ετών με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής. Οι απλές ακτινογραφίες σε προσθιοπίσθια (Α) και βρατραχοειδή προβολή (Β) παρουσιάζουν οστεονεκρωτική βλάβη με επιπέδωση της αρθρικής επιφάνειας (βέλη) που αντιστοιχεί σε στάδιο III.C.C.A κατά ARCO. Αντιθέτως η μαγνητική τομογραφία σε ακολουθίες Fat-suppressed T1-w Spin Echo μετά I.V. χορήγηση παραμαγνητικής ουσία σε λοξό εγκάρσιο επίπεδο (Γ), Fat-suppressed T2-w σε μετωπιαίο επίπεδο (Δ) καθώς και T2-w/TSE σε εγκάρσιο επίπεδο (Ε), κατά τη μεγίστη διάμετρο της οστεονεκρωτικής βλάβης, δεν παρουσιάζει καθίζηση της αρθρικής επιφάνειας με αποτέλεσμα το στάδιο να αντιστοιχεί σε II.C.C κατά ARCO.

Πίνακας 23. Καταγράφεται ο αριθμός των ισχίων στα οποία οι ακτινογραφίες υπερεκτίμησαν ή υποεκτίμησαν τη βλάβη.

ARCO ΣΤΑΔΙΟ I N=17			
	MRI	ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	A=6	Κ.Φ.	ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΠΛΕΣ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ
	B=4	Κ.Φ.	
	C=7	Κ.Φ.	
ΕΚΤΑΣΗ	A=5	Κ.Φ.	
	B=3	Κ.Φ.	
	C=9	Κ.Φ.	
ARCO ΣΤΑΔΙΟ II			
	MRI	ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ	
ΣΤΑΔΙΟ	II=25	II=22 III 3	3: ΥΠΕΡΕΚΤΙΜΗΣΗ
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	B=6	B=2 C=4	4: ΥΠΕΡΕΚΤΙΜΗΣΗ
	C=19	C=14 B=5	5: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ
ΕΚΤΑΣΗ	A=1	B=1	1: ΥΠΕΡΕΚΤΙΜΗΣΗ
	B=11	B=6 C=5	5: ΥΠΕΡΕΚΤΙΜΗΣΗ
	C=13	C=7 B=6	6: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ
ARCO ΣΤΑΔΙΟ III			
	MRI	ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ	
ΣΤΑΔΙΟ	III=48	III=38 O=4 II=6	10: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	B=5	B=3 C=2	2: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ
	C=43	C=33 O=4 B=6	10: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ
ΕΚΤΑΣΗ	B=5	B=1 C=4	4: ΥΠΕΡΕΚΤΙΜΗΣΗ
	C=43	C=35 O=4 B=4	8: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ
ΚΑΘΙΣΗΣΗ	A=38	A=23 O=8 B=6 C=1	8: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ 7: ΥΠΕΡΕΚΤΙΜΗΣΗ
	B=8	B=4 O=2 A=2	4: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ
	C=2	A=2	2: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ
ARCO ΣΤΑΔΙΟ IV			
	MRI	ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ	
ΣΤΑΔΙΟ IV	IV=25	IV=19 III=6	6: ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ

Πίνακας 24. Αναλυτική παρουσίαση της ευαισθησίας, της ειδικότητας, της θετικής και της αρνητικής προγνωστικής αξίας των ακτινογραφιών για κάθε χαρακτηριστικό της οστεονεκρωτικής βλάβης κατά τα διάφορα στάδια της νόσου.

	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ	ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ
ARCO ΣΤΑΔΙΟ II				
ΣΤΑΔΙΟ II	88%	90,5%	78,6%	95%
ΕΝΤΟΠΙΣΗ B	33,3%	73,7%	28,5%	77,8%
ΕΝΤΟΠΙΣΗ C	73,7%	33,3%	77,8%	22,2%
ΕΚΤΑΣΗ A	0%	100%	0%	92,8%
ΕΚΤΑΣΗ B	54,5%	53,8%	50%	58,3%
ΕΚΤΑΣΗ C	53,8%	54,5%	58,3%	50%
ARCO ΣΤΑΔΙΟ III				
ΣΤΑΔΙΟ III	79,2%	82%	80,8%	87,2%
ΕΝΤΟΠΙΣΗ B	60%	84,6%	33,3%	94,2%
ΕΝΤΟΠΙΣΗ C	76,7%	60%	94,3%	23%
ΕΚΤΑΣΗ B	20%	89,7%	20%	89,7%
ΕΚΤΑΣΗ C	81,4%	20%	89,7%	11,1%
ΚΑΘΙΣΗΣΗ A	60,5%	50%	85,2%	21%
ΚΑΘΙΣΗΣΗ B	50%	79,3%	40%	85,2%
ΚΑΘΙΣΗΣΗ C	0%	96,4%	0%	93,7%
ARCO ΣΤΑΔΙΟ IV				
ΣΤΑΔΙΟ IV	76%	100%	100%	90,9%

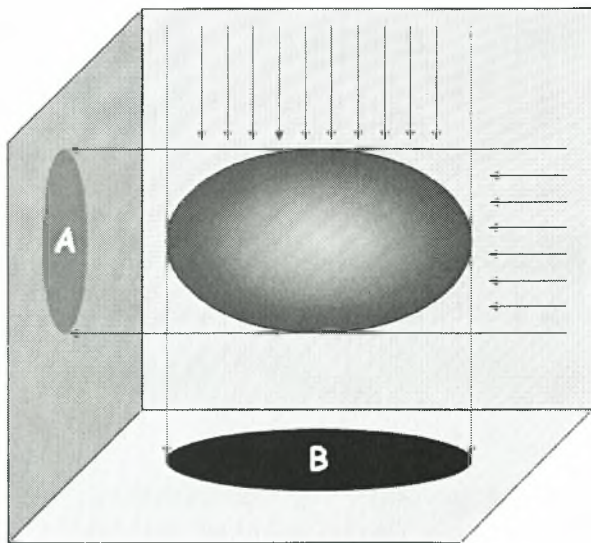
2.4.2.2. Συζήτηση

Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου στην αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης αποτελεί σχεδόν πάντα θέμα έντονου προβληματισμού για το θεράποντα ιατρό, και έχει άμεση συνέπεια στην τελική έκβαση της νόσου. Για τους περισσότερους από τους θεραπευτικούς χειρισμούς τα αποτελέσματα είναι άμεσα εξαρτώμενα από τη διάγνωση σε όσο το δυνατό πρωιμότερο στάδιο της νόσου. Ένα ιδεώδες σύστημα κατάταξης πρέπει να ανταποκρίνεται τόσο στις παθολογοανατομικές όσο και στις ακτινολογικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά την πρόοδο της νόσου, επίσης δε να προβαίνει σε σαφή διαχωρισμό

μεταξύ των διαφόρων σταδίων του. Τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα ταξινόμησης είναι αρκετά περιγραφικά και λαμβάνουν υπόψη τους το μέγεθος και την εντόπιση της βλάβης (Steinberg 2004). Επίσης, επίκεντρο σε κάθε μορφή σταδιοποίησης αποτελεί η διατήρηση ή μη της σφαιρικότητας της κεφαλής.

Για τις περισσότερες από τις προαναφερθείσες παραμέτρους, (στα ισχύοντα συστήματα ταξινόμησης), η απεικονιστική μέθοδος στην οποία βασίζεται η εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου είναι η ακτινογραφία. Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας έχει επικουρικό χαρακτήρα και η αξία της περιορίζεται μόνο στα πρώιμα στάδια της νόσου (I και II). Το ερώτημα που επιχειρείται να απαντηθεί είναι το κατά πόσο οι ακτινογραφίες αποτελούν την καταλληλότερη μέθοδο για την εκτίμηση των χαρακτηριστικών της νεκρωτικής βλάβης του ισχίου, και κατά πόσο η αξιοποίηση της πληροφορίας, που προκύπτει από την μαγνητική τομογραφία για την εκτίμηση της σφαιρικότητας της κεφαλής είναι πιθανό να αλλάξει το στάδιο της νόσου; Από την έρευνα στη διεθνή βιβλιογραφία προκύπτει ότι μια τέτοιου είδους συγκριτική αξιολόγηση των εν λόγω απεικονιστικών μεθόδων επιχειρείται για πρώτη φορά.

Η απεικόνιση με απλές ακτινογραφίες σε δύο προβολές (προσθιοπίσθια και βατραχοειδή) αντιπροσωπεύει την προβολή μιας τρισδιάστατης βλάβης σε δύο διαστάσεις. Δηλαδή εκείνο που στην πραγματικότητα βλέπουμε στο ακτινολογικό φιλμ είναι η «σκιά» της βλάβης και όχι η ίδια τη βλάβη (Εικ. 58). Το γεγονός αυτό έχει επισημανθεί στη βιβλιογραφία και για το λόγο αυτό προτείνεται να λαμβάνεται υπόψη η προβολή, όπου η βλάβη παρουσιάζει το μεγαλύτερο εμβαδόν (Steinberg 2004). Πόσο όμως μπορεί να είναι το ποσοστό λάθους μια τέτοιας συνθήκης; Δεδομένου ότι η βατραχοειδής προβολή πολλές φορές δεν είναι δυνατό να είναι τεχνικά άρτια εξαιτίας της συμπτωματολογίας του ασθενούς που παρουσιάζει περιορισμό της κινητικότητας, η πιθανότητα λανθασμένης εκτίμησης της βλάβης αυξάνει ακόμη περισσότερο.



Εικ. 58. προβολή της σκιάς μιας αποπλατυσμένης σφαίρας σε δύο διαστάσεις. Οι διαστάσεις τις σκιάς A είναι τελείως διαφορετικές από εκείνες τις σκιάς B. Δεδομένου ότι συνήθως η νεκρωτική βλάβη δεν παρουσιάζει τόσο κανονικό σχήμα, η αξιολόγηση της μεγαλύτερης διαμέτρου της είναι εξαιρετικά δυσχερής.

Κατά τη σύγκριση των δύο απεικονιστικών μεθόδων στην αξιολόγηση τόσο των ποσοτικών (έκταση, καθίζηση) όσο και των ποιοτικών (εντόπιση) χαρακτηριστικών της βλάβης φαίνεται πως οι απλές ακτινογραφίες άλλοτε υπερεκτιμούν και άλλοτε υποεκτιμούν τη

βλάβη. Ειδικότερα, αν πρόκειται για βλάβες σταδίου II κατά ARCO συνήθως υπερεκτιμούν τη βλάβη, ενώ αντίθετα σε βλάβες σταδίου III την υποεκτιμούν (Εικ. 54 έως 57).

Συγκεκριμένα κατά την περιγραφή του σταδίου III, τη διάγνωση δηλαδή της ύπαρξης και του ποσοστού καθίζησης, οι απλές ακτινογραφίες έδειξαν ευαισθησία και ειδικότητα 79,2% και 82% αντίστοιχα. (Πίν. 23 και 24). Αναλόγως χαμηλή υπήρξε τόσο η θετική όσο και αρνητική προγνωστική αξία. Επίσης πρέπει να τονισθεί η ιδιαίτερως χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου τόσο για την εντόπιση της βλάβης τύπου C όσο και για την έκταση αυτής (Εικ. 37). Δηλαδή παρατηρείται μια αδυναμία της απλής ακτινογραφίας στη διάγνωση των μη εμπειροχόμενων, στην κοτύλη, βλαβών γεγονός που θεωρείται σημαντικό, δεδομένου της άσχημης πρόγνωσης που παρουσιάζουν οι βλάβες αυτές, με πιθανότητα καθίζησης στο 95% των περιπτώσεων σε χρονικό διάστημα δύο ετών (Beltran 1990, Malizos 2001, Nishii 2002). Παρόμοια χαμηλές είναι οι επιδόσεις των ακτινογραφιών όσον αφορά την αξιολόγηση του μεγέθους της καθίζησης με την ευαισθησία να κυμαίνεται από 0 έως 60,5% την ειδικότητα 50-96,4%, την θετική προγνωστική αξία 0-85,2% και την αρνητική προγνωστική αξία 21-93,7%. Ωστόσο, η λεπτομερής και ορθή περιγραφή του σταδίου III παίζει πολύ σημαντικό και κρίσιμο ρόλο στην επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης. Αποτελεί το στάδιο εκείνο κατά την προσέγγιση ενός ασθενούς με οστεονέκρωση, όπου ο θεράπων ιατρός λαμβάνοντας υπόψη την εντόπιση και την έκταση της βλάβης, καθώς επίσης και το μέγεθος της καθίζησης καλείται να επιλέξει ανάμεσα στις επεμβάσεις διάσωσης της μηριαίας κεφαλής και στις επεμβάσεις αντικατάστασης της άρθρωσης του ισχίου.

Τέλος πρέπει να επισημανθεί η χαμηλή ευαισθησία και αρνητική προγνωστική αξία της απλής ακτινογραφίας (με συνέπεια να υπάρχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα) για βλάβες σταδίου IV για τις οποίες η ενδεδειγμένη θεραπευτική προσέγγιση είναι οι επεμβάσεις αντικατάστασης της άρθρωσης (Πίν. 23 και 24). Αξίζει να σημειωθεί ότι βλάβες σταδίου IV θεωρούνται σε όλα τα συστήματα ταξινόμησης αρκετά προχωρημένες η δε διάγνωση και αξιολόγησή τους γίνεται αποκλειστικά με βάση τις ακτινογραφίες (Steinberg 2004).

Βάση των προαναφερθέντων καθώς επίσης των ευρημάτων της παρούσας μελέτης κρίνεται σκόπιμη η αξιοποίηση της πληροφορίας της MRI αναφορικά με την περιγραφή της βλάβης, σε όλα τα στάδια της νόσου. Αξίζει να σημειωθεί ότι χρήση της πληροφορίας αυτής μπορεί να γίνει σε όλα τα ως τώρα χρησιμοποιούμενα συστήματα ταξινόμησης της. Επιπλέον, η MRI δε συνοδεύεται από ακτινική επιβάρυνση, ενώ δίνει τη δυνατότητα αξιολόγησης του πάχους και της ποιότητας του χόνδρου στην άρθρωση του ισχίου, καθώς επίσης, δίνει σημαντικές πληροφορίες για την ύπαρξη οστεονεκρωτικών βλαβών στην περιοχή της κοτύλης, που πιθανόν έχουν σημασία στην εξέλιξη της νόσου. Δεδομένου μάλιστα, ότι αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο της μελέτης των ασθενών με πιθανή οστεονέκρωση της μηριαίας κεφαλής, δεν προστίθεται επιπλέον κόστος, ούτε προκαλείται καθυστέρηση στην προεγχειρητική εκτίμηση. Κατ' αυτόν τον τρόπο, θα μπορούσε να βελτιωθεί σημαντικά η ακρίβεια και η προγνωστική αξία της σταδιοποίησης της οστεονέκρωσης με αποτέλεσμα την ορθότερη επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου και την αρτιότερη παρακολούθηση της πορείας της νόσου, προς όφελος του ασθενούς.

2.4.3 Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΝΤΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ

Η μέχρι τώρα αναφορές της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά την υποκείμενη νόσο στη δευτερογενή οστεονέκρωση περιορίζονται στην μελέτη μεμονωμένων νοσολογικών οντοτήτων (δρεπανοκυτταρική αναιμία, νόσος Gaucher, Σ.Ε.Λ. κ.α.) σχετικά με την παθοφυσιολογία και την αιτιοπαθογένεια της οστεονέκρωσης (Goldblatt 1978, Cozen 1998, Mok 2000, Hernigou 2003). Στην παρούσα μελέτη επιχειρείται να διερευνηθεί ο τρόπος με τον οποίο η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου, είναι δυνατό να επηρεάζει τη διάγνωση και την έκβαση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής.

Για αυτόν τον σκοπό σε μία ομάδα 134 ασθενών με δευτεροπαθή οστεονέκρωση καταγράφηκαν όλες οι πληροφορίες οι σχετικές με τη βασική - αρχική νοσολογική οντότητα απότοκος της οποίας ή των διαφόρων θεραπευτικών χειρισμών υπήρξε η εν λόγω νόσος.

Κατά τη μελέτη του υλικού, παρατηρήθηκε σημαντική ποικιλομορφία αλλά και ετερογένεια όσον αφορά την βαρύτητα της υποκείμενης νόσου. Καταγράφηκαν 40 διαφορετικές υποκείμενες νοσολογικές οντότητες, οι οποίες ταξινομήθηκαν με γνώμονα τη βαρύτητά τους, σύμφωνα με τα κριτήρια που έχει θεσπίσει η Αμερικάνικη Αναισθησιολογική Εταιρία (ASA) για την αξιολόγηση της κατάσταση υγείας των ασθενών (Πίν. 25).

Πίνακας 25. Αναλυτική παρουσίαση των υποκείμενων παθολογικών καταστάσεων, της ταξινόμησής τους κατά ASA, και του αριθμού των ασθενών (N) που έπασχε από αυτές.

	ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ	ASA	N
1.	ΜΙΚΡΟ/ΔΡΕΠΤΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	3	11
2.	ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ	2	11
3.	ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ	5	11
4.	Κ.Ε.Κ. / ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	5	11
5.	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ	3	10
6.	ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	5	9
7.	ΝΟΣΟΣ HODGKIN	4	7
8.	ΑΣΘΜΑ	2	7
9.	ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	3	6
10.	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ	4	5
11.	ΟΣΦΥΑΛΓΙΑ	1	4
12.	ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ	3	3
13.	ΝΟΣΟΣ CROHN	3	3
14.	ΣΠΕΙΡΑΜΑΤΟΝΕΦΡΙΤΙΔΑ	3	3
15.	ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ	2	3
16.	Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ	3	3
17.	ΝΟΣΟΣ NON HODGKIN	5	2
18.	ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΩΝ	3	2
19.	ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	4	2
20.	ΠΕΜΦΥΓΑ	3	2
21.	ΟΓΚΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	5	1
22.	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΘΡΟΜΒΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ	4	1

23.	ΑΝΟΣΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ	1	1
24.	ΑΛΛΕΡΓΙΚΟ SHOCK	4	1
25.	ΠΟΛΛΑΠΛΟΥΝ ΜΥΕΛΩΜΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ	5	1
26.	ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ + ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ	4	1
27.	ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS	3	1
28.	ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ ΑΠΟ ΕΙΣΠΝΟΗ ΧΛΩΡΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ	4	1
29.	ΤΟΞΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ (ΜΕΤΑΛΛΟΥΡΓΙΑ)	1	1
30.	ΟΠΤΙΚΗ ΝΕΥΡΙΤΙΔΑ	2	1
31.	ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ	3	1
32.	ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJOGREN	3	1
33.	ΧΡΟΝΙΑ ΕΠΙΠΕΦΥΚΙΤΙΔΑ	1	1
34.	ΕΚΖΕΜΑ	1	1
35.	ΝΟΣΟΣ WEGENER	3	1
36.	ΟΞΕΙΑ ΛΑΡΥΓΓΙΤΙΔΑ	1	1
37.	ΣΥΝΔΡΟΜΟ CUSHING	3	1
38.	ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ	1	1
39.	HIV	4	1
40.	ΠΑΡΑΛΥΣΗ ΤΟΥ BELL	1	1

Στη συνέχεια συσχετίστηκαν τα στάδια της κατάταξης ASA για την κατάσταση υγείας του ασθενούς με:

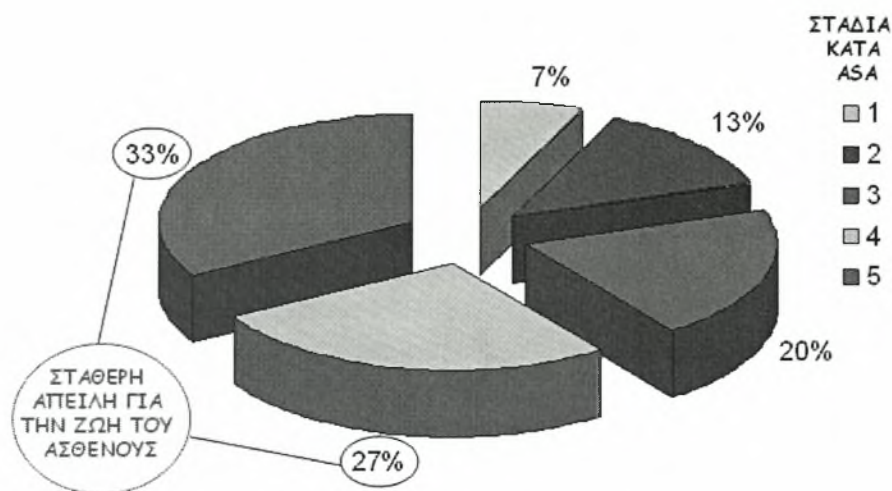
1. την ηλικία του ασθενούς κατά την εμφάνιση για πρώτη φορά σαφούς συμπτωματολογίας από το ισχίο - «ηλικία έναρξης»,
2. την ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση της οστεονέκρωσης ή την παραπομπή του σε εξειδικευμένο κέντρο για αντιμετώπιση,
3. το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη των ενοχλημάτων μέχρι τη διάγνωση της οστεονέκρωσης ή την παραπομπή για αντιμετώπισή της - «διάρκεια νόσου» και
4. το στάδιο της οστεονέκρωσης (κατά ARCO) τη χρονική στιγμή της διάγνωσης.

2.4.3.1. Αποτελέσματα

Από την μελέτη της κατανομής των υποκείμενων νοσολογικών οντοτήτων πασχόντων από δευτεροπαθή οστεονέκρωση, στα στάδια της ταξινόμησης ASA προκύπτει ότι το 60% των καταστάσεων αυτών εμπίπτουν στα στάδια 4 και 5. Στα στάδια αυτά ανήκουν συστηματικές νόσοι που αποτελούν σοβαρή απειλή για τη ζωή του ασθενούς. Το υπόλοιπο 20% πάσχει από σοβαρές συστηματικές νόσους αλλά όχι απειλητικές για τη ζωή τους, και μόνο ένα ποσοστό 20% πάσχει από ήπιες νόσους ή είναι σχεδόν υγιές (Εικ. 59).

Στη συνέχεια τα στάδια της ταξινόμησης ASA της υποκείμενης νόσου συσχετίστηκαν με τη χρήση one - way ANOVA, με την ηλικία έναρξης, την ηλικία διάγνωσης, το χρόνο που μεσολάβησε και το στάδιο της οστεονέκρωσης του ισχίου κατά ARCO κατά την στιγμή της προσέλευσης του ασθενούς για διάγνωση ή/και αντιμετώπιση. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι, στο 71,4% των περιπτώσεων ο ασθενής προσήλθε με αμφοτερόπλευρη νόσο

ενώ στο 28,6% με προσβολή του ενός μόνο ισχίου Στην περίπτωση που ο ασθενής προσήλθε με αμφοτερόπλευρη νόσο, κατά την παρούσα αξιολόγηση ελήφθη υπόψη το ισχίο με το βαρύτερο στάδιο. Επίσης, δεν λαμβάνονται υπόψη οι υποκατηγορίες της ARCO ταξινόμησης ώστε να είναι εφικτή η στατιστική επεξεργασία. Η συσχέτιση αυτή έδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές για όλα τα στάδια της ASA ταξινόμησης και για όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν (Πίν. 26, Εικ. 60 έως 63)



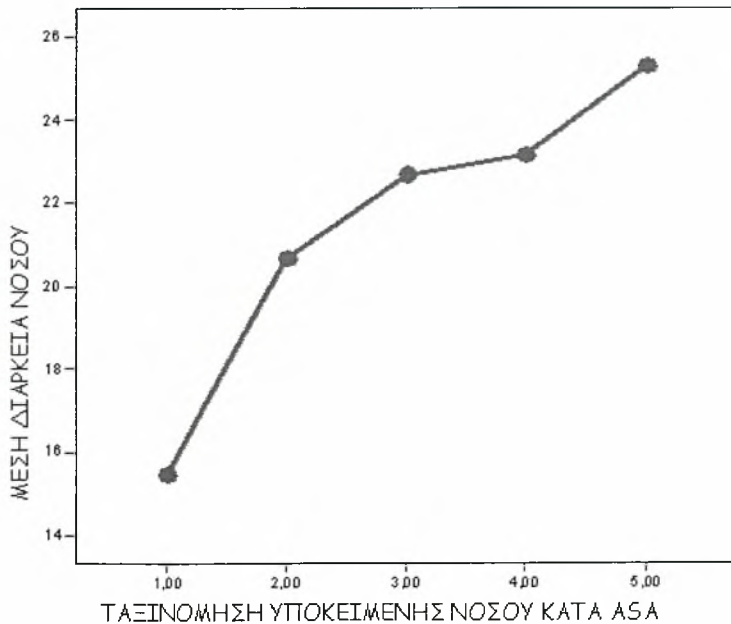
Εικ. 59. Συνοπτική παρουσίαση των ποσοστών των διαφόρων σταδίων της κατάταξης ASA, για την κατάσταση υγείας ενός ασθενούς, στον πληθυσμό με δευτεροπαθή οστεονέκρωση.

Πίνακας 26. Αποτελέσματα της συσχέτισης της κατάταξης της υποκείμενης νόσου κατά ASA με την ηλικία έναρξης και διάγνωσης της νόσου με τη διάρκεια της νόσου, και με το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση.

	Μ.Ο.	ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	P value=
ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΝΟΣΟΥ	34,8	13	69	0,05
ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	37,23	15	71	0,04
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ	22,2	2	48	0,01
ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ	-	-	-	0,03



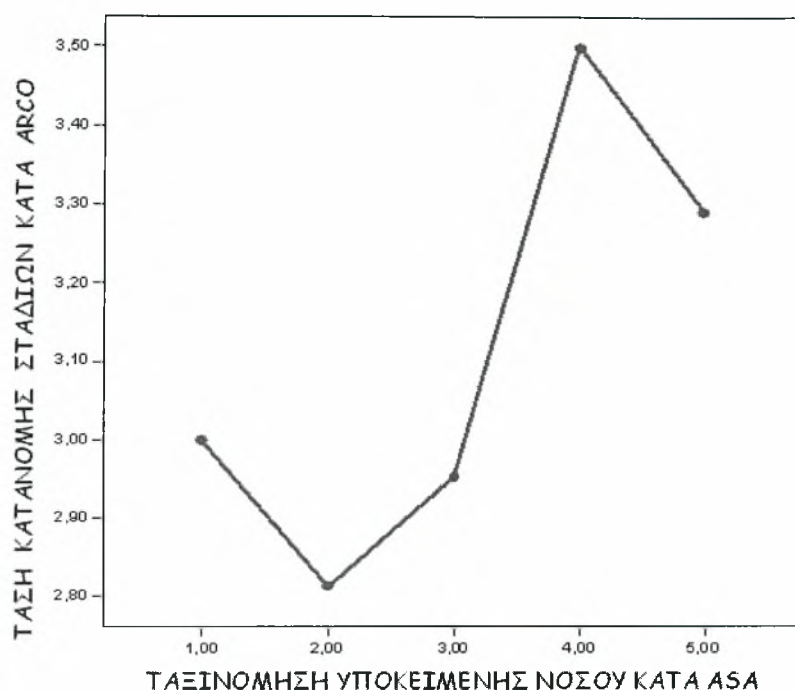
Εικ. 60. Μέση ηλικία έναρξης και της μέση ηλικία διάγνωσης της οστεονέκρωσης σε καθένα από τα στάδια της ASA κατάταξης για την υποκείμενη νόσο.



Εικ. 61. Μέσου χρονικό διάστημα διάρκειας της νόσου σε μήνες για κάθε στάδιο της ταξινόμησης ASA



Εικ. 62. Ποσοστό εμφάνισης του κάθε σταδίου οστεονέκρωσης (κατά ARCO) σε κάθε μια από τις κατηγορίες της ASA ταξινόμησης για την κατάσταση υγείας του ασθενούς.



Εικ. 63. Η τάση κατανομής του σταδίου της οστεονέκρωσης (όπως προκύπτει κατά την ανάλυση με one-way ANOVA) στις κατηγορίες της ASA κατά ταξης

2.4.3.2. Συζήτηση

Από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτει ότι είναι η πρώτη φορά που επιχειρείται σταδιοποίηση της υποκείμενης νόσου στη δευτεροπαθή οστεονέκρωση με βάση τη βαρύτητα αυτής και συσχέτισή της με την καθυστερημένη διάγνωση, και το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση.

Στον πληθυσμό των ασθενών με δευτεροπαθή οστεονέκρωση μπορεί να γίνει ένας άδρος διαχωρισμός σε δύο ομάδες με βάση τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου. Στην πρώτη ανήκουν οι ασθενείς του σταδίου 1 και 2 κατά ASA οι οποίοι έπασχαν περιστασιακά από κάποια νόσο ή πάσχουν από ήπια συστηματική νόσο οπότε η επαφή με το θεράποντα ιατρό δεν είναι ιδιαίτερα στενή. Στη δεύτερη ομάδα ανήκουν οι ασθενείς σταδίου 3,4 και 5 οι οποίοι πάσχουν από σοβαρή συστηματική νόσο (σταδίου 3) ή από καταστάσεις που αποτελούν σταθερή ή πολύ σοβαρή απειλή για τη ζωή, με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (σταδίου 4 και 5). Οι ασθενείς αυτοί, έχουν πολύ έντονη και στενή σχέση με το θεράποντα ιατρό αλλά και το νοσοκομειακό περιβάλλον (ιδιαίτερα οι ασθενείς του σταδίου 4, 5).

Μελετώντας το ιστορικό των ασθενών των σταδίων 4 και 5, διαπιστώνουμε ότι οι ασθενείς αυτοί βίωσαν εξαιρετικά επώδυνες εμπειρίες, μια που η θνησιμότητα των νόσων από τις οποίες έπασχαν ήταν πολλές φορές αρκετά υψηλή (πχ Λευχαιμία, νόσος non Hodgkin ή HIV). Με εξαίρεση δύο ασθενείς που απεβίωσαν (ένας με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία και ένας με βαριάς μορφής χρόνια σπειραματονεφρίτιδα) οι υπόλοιποι ασθενείς της ομάδας αυτής ήταν ελεύθεροι νόσου μέχρι τον τελευταίο έλεγχο παρακολούθησης και θεωρούνται αποθεραπευμένοι.

Ωστόσο, το κόστος των θεραπευτικών χειρισμών, (οι οποίοι πολλές φορές χρειάστηκε να είναι ιδιαίτερα επιθετικοί), ήταν η εμφάνιση οστεονέκρωσης της μηριαίας

κεφαλής. Μάλιστα η νόσος στο 71,4% των ασθενών ήταν αμφοτερόπλευρη και στο 28,6% ετερόπλευρη.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα σοβαρότερα στάδια της κατάταξης ASA αφορούσαν άτομα μικρότερης ηλικίας (Εικ. 60). Οι ηλικιακές διαφορές ανάμεσα στα πέντε στάδια της κατάταξης είναι στατιστικά σημαντικές τόσο σχετικά με την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων από το ισχίο ($p=0,05$), όσο και για την ηλικία διάγνωσης της οστεονέκρωσης ($p=0,04$), (Πίν. 26).

Επίσης, χαρακτηριστικό ήταν το γεγονός ότι η καθυστέρηση από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση ή την παραπομπή για αντιμετώπιση ήταν τόσο μεγαλύτερη όσο βαρύτερο ήταν το στάδιο κατά ASA, με διαφορές που παρουσίαζαν στατιστική σημαντικότητα ($p=0,01$) (Εικ. 61, Πίν. 26). Λαμβάνοντας υπόψη πως οι ασθενείς των σταδίων 4 και 5 κατά ASA βρίσκονται σε στενή ιατρική παρακολούθηση και μάλιστα αυτοί του σταδίου 5 ήταν πρακτικά άμεσα εξαρτώμενοι από το νοσοκομειακό περιβάλλον, τα αποτελέσματα αυτά δεν θεωρούνται αναμενόμενα. Μάλιστα, το οξύμωρο αυτό σχήμα ενισχύεται ακόμα περισσότερο από το γεγονός ότι (όπως προκύπτει από την λεπτομερή λήψη του ιστορικού) η πλειοψηφία των ασθενών ανέφερε στο θεράποντα ιατρό την ύπαρξη σαφών ενοχλημάτων από το ισχίο.

Η σημαντική αυτή καθυστέρηση, όπως ήταν αναμενόμενο είχε άμεσο αντίκτυπο στο στάδιο της οστεονέκρωσης κατά τη διάγνωση ή την παραπομπή τους για τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής. Έτσι όσο πιο σοβαρή ήταν η υποκείμενη νόσος από την οποία έπασχε ο ασθενής, τόσο πιο προχωρημένο ήταν το στάδιο της οστεονέκρωσης του ισχίου (Εικ. 62 και 63). Οι διαφορές αυτές παρουσίαζαν στατιστική σημαντικότητα με $p=0,03$ (Πίν. 26). Το γεγονός αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη μεγαλύτερη καθυστέρηση που παρουσίασαν οι ασθενείς αυτοί μέχρι τη διάγνωση ή/και παραπομπή τους για θεραπεία. Επίσης είναι σύμφωνο με τη φυσική ιστορία της οστεονέκρωσης, η οποία έχει άμεση συσχέτιση με τη διάρκεια της νόσου, παρουσιάζοντας σταδιακή επιδείνωση με τελική κατάληξη την καταστροφή της άρθρωσης (Ito 2003, Hernigou 2003).

Σημαντικό είναι το γεγονός ότι κανένας ασθενής δεν προσήλθε με οστεονέκρωση σταδίου I. Δηλαδή σε κανέναν από τους ασθενείς αυτούς, που ήταν υψηλού κινδύνου, για εμφάνιση οστεονέκρωσης, δεν έγινε προληπτικός έλεγχος των ισχίων με MRI.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν υπέρ μιας σημαντικής καθυστέρησης από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων - ενδεικτικών για οστεονέκρωση - ως την αντιμετώπισή της, η οποία είναι εις βάρος των ασθενών. Δεδομένου μάλιστα ότι πρόκειται για ασθενείς νέους, με αυξημένες κινητικές δραστηριότητες, η εξέλιξη της οστεονέκρωσης σε τόσο προχωρημένα στάδια αποτελεί σημαντικό βαθμό αναπηρίας και καθιστά αδύνατη τη θεραπευτική επιλογή επεμβάσεων που αποσκοπούν στη διάσωση της μηριαίας κεφαλής. Έτσι η ολική αρθροπλαστική, είναι πολλές φορές η μοναδική επιλογή (Mont 1995). Αντίθετα αν η παραπομπή για αντιμετώπιση της νόσου γίνει όταν αυτή είναι ακόμα σε πρώιμα στάδια οι θεραπευτικές επιλογές είναι περισσότερες και οι πιθανότητες διάσωσης της κεφαλής με περισσότερο βιολογικές επεμβάσεις είναι πολύ μεγαλύτερες (Urbaniak 1995, Berend 2003).

Κύρια αιτία της καθυστέρησης στη διάγνωση και την παραπομπή των αρρώστων που αναπτύσσουν οστεονέκρωση του ισχίου δευτερογενώς, μετά από κάποια σοβαρή και απειλητική για την ανθρώπινη ζωή νόσο, φαίνεται να είναι ο τρόπος χειρισμού των

αρρώστων αυτών από την ιατρική ομάδα που είναι υπεύθυνη για θεραπεία της υποκείμενης νόσου. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό, πως υπάρχει μειωμένη ευαισθητοποίηση και επαγρύπνηση στους γιατρούς άλλων ειδικοτήτων σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής μετά από συγκεκριμένους θεραπευτικούς χειρισμούς. Στο σημείο αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη πως οι περισσότεροι από τους ασθενείς συνειδητοποίησαν την παρουσία κάποιας συμπτωματολογίας από το ισχίο και ανέφεραν το γεγονός στο θεράποντα ιατρό τους. Ένας άλλος παράγοντας καθυστέρησης, μπορεί να είναι κάποιας μορφής άρνηση που εκδήλωσαν οι ασθενείς αυτοί, για μια νέα νοσολογική οντότητα που τους εμφανίζεται, μετά από την εμπειρία επιβίωσης από μια σοβαρή και απειλητική για τη ζωή τους κατάσταση. Τέλος, αιτία καθυστέρησης μπορεί να είναι μια «δυσκολία επικοινωνίας» ανάμεσα στις παθολογικές και χειρουργικές ειδικότητες.

Για το λόγο αυτό η ορθοπαιδική κοινότητα οφείλει να διαφωτίσει και να ευαισθητοποιήσει τους γιατρούς όλων άλλων ειδικοτήτων, ώστε να επιτυγχάνεται η όσο το δυνατό ταχύτερη διάγνωση της οστεονέκρωσης και η παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο αντιμετώπισης, προς όφελος του ασθενούς.

2.4.4. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΕΝΤΟΠΙΣΕΩΝ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ ΣΤΟ ΣΚΕΛΕΤΟ

Θεωρώντας την οστεονέκρωση, νόσο συστηματική κρίθηκε σκόπιμη η διερεύνηση οστεονεκρωτικών βλαβών σε άλλα σημεία του σκελετού πέραν της μηριαίας κεφαλής για την οποία οι ασθενείς προσήλθαν αναζητώντας θεραπεία. Η συνθήκη αυτή χρησιμοποιήθηκε σαν κριτήριο προκειμένου να χαρακτηριστεί ότι ένας ασθενής πάσχει από «οστεονέκρωση με πολλαπλές εντοπίσεις». Έτσι στους 164 ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση ελήφθη αναλυτικό ιστορικό και έγινε λεπτομερής κλινική εξέταση σχετικά με την ύπαρξη εν τω βάθει οστικού άλγους σε οποιοδήποτε σημείο του σκελετού. Στη συνέχεια έγινε απεικονιστικός έλεγχος σε αυτές τις περιοχές του σκελετού με ακτινογραφίες, σπινθηρογράφημα σκελετού και με MRI (βλέπε κεφ. 2.3.1).

Επιπλέον καταγράφηκαν όλοι οι παράγοντες που είναι πιθανό να σχετίζονται με την παρουσία πολλαπλών οστεονεκρωτικών βλαβών στο σκελετό (Πίν. 27). Οι παράγοντες που ελέγχθηκαν είναι το φύλο, η ηλικία του ασθενούς (έναρξης συμπτωμάτων και διάγνωσης), η διάρκεια της νόσου, η αιτιολογία της οστεονέκρωσης (ιδιοπαθής, δευτεροπαθής), η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου (σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά ASA), η λήψη στεροειδών, η χρήση καπνού και η ποσότητα καπνίσματος (όπως αυτή εκφράζεται σε packyears), και η κατανάλωση οιοπνεύματος (στην περίπτωση που αυτή ήταν ≥ 400 ml καθαρής αλκοόλης εβδομαδιαίως). Τέλος, ελέγχθηκε ο αριθμός παραγόντων κινδύνου που υπήρχαν σε κάθε ασθενή. Στην παράμετρο αυτή συμπεριλήφθηκε η λήψη στεροειδών, το κάπνισμα, η κατανάλωση οιοπνεύματος, και η βασική νόσος αν αυτή είχε σαφή αιτιολογική συσχέτιση με την εμφάνιση οστεονέκρωσης, ανεξάρτητη από τη λήψη στεροειδών (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία).

Οι ανωτέρω παράγοντες ελέγχθηκαν μεταξύ της ομάδας των ασθενών που παρουσίαζαν πολλαπλές εστίες οστεονέκρωσης και της ομάδας που εμφάνιζαν οστεονέκρωση μόνο στα ισχία (αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη βλάβη) η οποία αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου.

Πρέπει να αναφερθεί η αδυναμία του προσδιορισμού της ακριβούς ποσότητας κατανάλωσης οιοπνεύματος εβδομαδιαίως. Κατά τη λήψη του ιστορικού, παρατηρήθηκε μια συστηματική υποεκτίμηση από τον ασθενή της καταναλούμενης ποσότητας και συνήθως υπήρχε προς τα «άνω» διόρθωση από τα συνοδά μέλη αν αυτά ήταν παρόντα στη συνέντευξη.

Πίνακας 27. Ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση στους οποίους μελετήθηκε η ύπαρξη πολλαπλών εντοπίσεων στο σκελετό, και οι πιθανοί συσχετιζόμενοι παράγοντες.

ΑΣΘΕΝΗΣ No	ΑΝΔΡΑΣ(1) ΓΥΝΑΙΚΕΣ(2)	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΩΝ	ΠΟΛΛΑΠΛΗ(1) ΜΟΝΗΡΗΣ(2) ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΗΛΙΚΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ	ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ(1) ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ(2)	ASA ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΛΙΨΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ	ΧΡΗΣΗ ΚΑΠΝΟΥ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΕ PACKYEARS	ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΟΙΟΠΝΕΥΜΑΤΟΣ
1.	1	2	2	46	12	45	1	1	2	0	1	20	1
2.	2	3	1	32	30	30	2	5	3	1	1	10	1

Οστεονέκρωση Μηριαίας Κεφαλής: Διάγνωση – Αιτιοπαθογένεια – Αντιμετώπιση

3.	2	2	2	58	48	55	2	4	1	0	0	0	0
4.	1	1	2	60	.	.	1	1	0	0	0	0	0
5.	1	9	1	20	18	19	2	5	1	1	0	0	0
6.	1	1	2	35	36	33	2	3	1	0	0	0	1
7.	1	1	1	38	40	35	2	3	2	0	1	10	0
8.	1	1	1	43	.	.	2	1	2	0	1	5	0
9.	2	4	2	38	20	36	2	2	1	1	1	15	0
10.	1	1	1	27	.	.	2	5	1	0	0	0	0
11.	2	1	2	50	.	.	2	2	0	0	0	0	0
12.	1	2	2	35	48	32	2	5	0	1	0	0	0
13.	2	2	2	36	30	34	2	3	2	1	1	15	0
14.	1	1	2	45	18	44	2	3	1	1	0	0	0
15.	1	2	2	16	16	15	2	3	2	0	1	30	1
16.	2	1	2	62	.	.	2	1	0	0	0	0	0
17.	1	2	2	31	12	30	2	3	1	0	0	0	0
18.	1	4	2	33	10	32	2	2	2	1	0	0	1
19.	2	3	2	22	18	21	2	4	0	1	0	0	0
20.	1	1	1	42	12	41	1	1	3	0	1	15	1
21.	1	2	2	32	12	31	2	4	0	0	0	0	0
22.	1	1	1	65	6	64	1	.	2	0	1	4	0
23.	2	2	2	18	30	15	2	3	0	1	0	0	0
24.	1	4	2	19	12	18	2	3	0	1	0	0	0
25.	1	1	2	58	18	56	1	1	2	0	1	40	1
26.	2	3	2	40	30	37	2	4	1	1	0	0	0
27.	2	2	1	50	.	.	2	5	3	1	1	4	0
28.	1	2	2	48	24	46	2	3	1	0	1	25	1
29.	1	3	1	38	16	37	1	1	3	0	1	20	1
30.	1	2	2	51	30	48	2	4	1	0	0	0	0
31.	1	3	2	37	.	.	2	5	0	1	0	0	1
32.	1	3	1	45	18	43	2	3	3	1	1	60	1
33.	1	3	2	37	18	36	1	1	2	0	1	30	1
34.	2	2	1	51	24	49	2	5	2	1	1	8	0
35.	2	2	1	30	11	29	2	3	2	1	0	0	0
36.	2	1	1	21	5	21	2	4	3	1	1	5	1
37.	2	2	2	25	20	23	2	3	1	1	0	0	0
38.	1	1	2	48	24	46	2	5	3	1	1	5	1
39.	1	2	2	29	18	27	2	5	2	1	1	7	0
40.	1	1	2	23	4	23	2	3	1	1	0	0	0
41.	1	2	2	32	24	30	2	3	2	1	0	0	0
42.	1	2	2	33	12	32	2	2	0	0	0	0	0
43.	2	1	2	35	.	.	2	5	1	1	0	0	0
44.	1	2	2	42	.	.	1	1	1	0	0	0	1
45.	1	2	2	37	16	36	2	5	2	1	1	8	0
46.	1	2	2	28	30	25	2	5	1	1	0	0	0
47.	1	2	2	47	30	44	2	2	2	0	1	15	1
48.	1	4	2	26	14	25	2	4	1	1	0	0	0
49.	1	7	2	23	12	22	2	3	0	0	1	15	0
50.	1	1	2	40	14	39	2	2	2	0	1	20	1
51.	1	1	2	38	.	.	2	5	3	1	1	10	0
52.	1	2	2	39	30	36	2	5	3	1	1	40	1
53.	1	2	1	37	8	36	2	3	3	1	1	8	1
54.	1	3	1	40	7	40	2	3	1	1	0	0	0

Οστεονέκρωση Μηριαίας Κεφαλής: Διάγνωση – Αιτιοπαθογένεια – Αντιμετώπιση

55.	2	2	2	21	18	20	2	5	0	1	0	0	0
56.	1	1	2	41	16	38	2	1	3	1	1	40	1
57.	1	1	2	45	.	.	1	1	1	0	0	0	0
58.	2	3	2	39	24	37	1	1	1	0	0	0	0
59.	2	2	2	57	30	54	2	3	1	1	0	0	0
60.	1	1	1	38	.	.	1	.	3	0	1	25	1
61.	2	3	2	22	18	20	2	3	2	1	0	0	0
62.	2	2	2	32	24	30	2	4	3	1	1	40	1
63.	1	2	2	45	.	.	2	5	1	1	1	16	0
64.	1	2	1	37	.	.	2	3	1	1	1	10	0
65.	2	2	2	29	12	28	1	1	1	0	0	0	0
66.	1	1	2	43	43	40	2	2	0	0	0	0	0
67.	1	2	1	40	15	39	2	2	3	0	1	3	0
68.	1	2	2	41	24	39	2	5	2	1	1	5	0
69.	1	2	2	28	36	25	2	5	2	1	1	10	0
70.	1	2	2	15	5	15	2	5	2	1	0	0	0
71.	2	1	2	53	.	.	2	3	1	1	1	3	1
72.	2	2	2	24	20	22	2	3	2	1	1	50	1
73.	1	2	2	48	.	.	2	2	3	1	1	35	1
74.	1	2	1	53	.	.	2	5	1	1	0	0	0
75.	1	1	1	52	36	49	1	1	1	0	0	0	0
76.	1	4	2	40	24	38	2	2	1	1	0	0	0
77.	1	2	2	46	.	.	2	4	2	1	0	0	0
78.	1	2	2	35	18	34	2	4	2	0	0	0	0
79.	2	5	2	43	4	43	2	3	2	1	1	23	0
80.	1	1	2	21	20	19	2	3	1	1	0	0	0
81.	1	2	2	53	24	51	2	2	1	1	1	30	0
82.	2	1	1	24	.	.	2	1	3	0	1	10	3
83.	1	2	2	42	.	.	2	1	3	1	1	12	0
84.	1	1	1	33	.	.	2	1	2	1	1	20	0
85.	2	1	1	50	36	47	2	5	2	1	1	5	0
86.	1	2	2	37	6	37	2	5	2	1	1	1	0
87.	2	1	1	47	10	47	1	1	1	0	0	0	0
88.	2	2	2	58	.	53	2	3	0	1	0	0	0
89.	2	3	2	42	45	38	2	3	3	0	1	20	1
90.	1	2	2	36	11	35	2	3	1	1	0	0	0
91.	1	3	2	39	30	37	2	1	1	0	0	0	0
92.	1	2	2	50	36	47	2	1	3	1	1	25	1
93.	1	1	2	28	.	.	1	1	1	0	1	5	0
94.	1	2	2	41	7	41	2	1	1	1	0	0	0
95.	1	2	1	38	24	36	2	5	3	1	1	5	0
96.	1	7	2	27	48	23	2	5	3	1	1	10	0
97.	1	1	1	33	18	31	1	1	2	0	1	50	1
98.	1	5	2	35	16	34	2	5	3	1	1	20	1
99.	1	2	2	38	.	.	2	4	1	1	1	5	0
100.	1	2	2	38	18	37	2	1	3	1	1	40	1
101.	1	1	2	41	.	.	1	1	1	0	0	0	1
102.	2	2	2	38	.	.	1	1	0	0	0	0	0
103.	1	3	2	40	24	38	1	1	1	0	0	0	0
104.	1	2	2	26	30	23	2	5	1	1	1	3	0
105.	1	3	1	30	12	29	1	1	2	0	1	8	0
106.	1	1	2	52	.	.	1	1	1	0	1	10	0

Οστεονέκρωση Μηριαίας Κεφαλής: Διάγνωση – Αιτιοπαθογένεια – Αντιμετώπιση

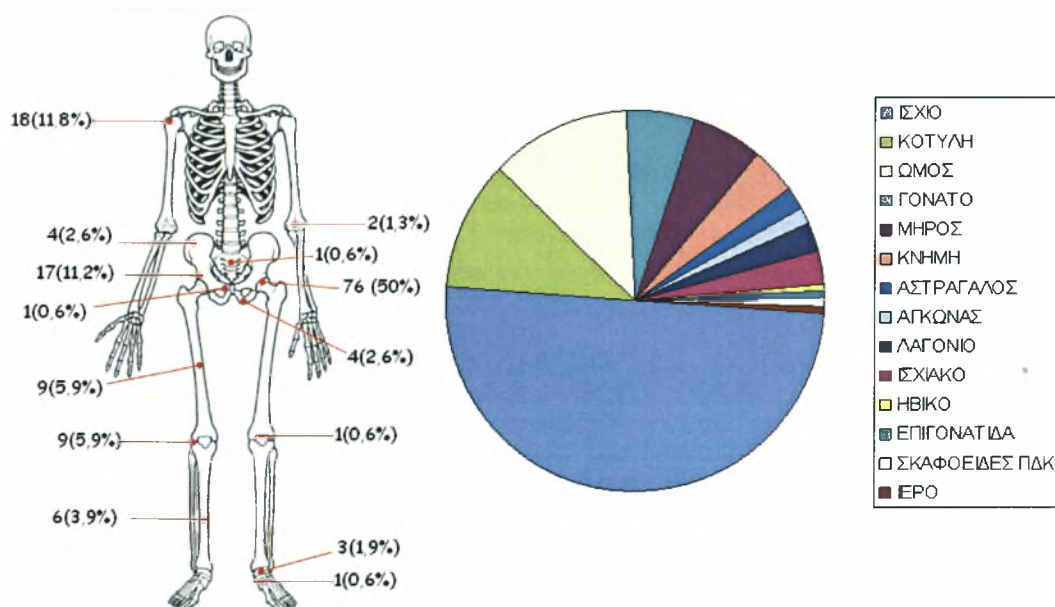
107.	1	1	1	47	7	40	1	1	3	0	1	5	1
108.	1	2	2	45	.	.	1	1	1	0	0	0	0
109.	2	2	2	56	13	55	2	4	2	1	1	23	1
110.	1	2	2	38	.	.	2	2	3	0	0	0	0
111.	1	1	2	38	2	38	2	5	1	1	1	8	0
112.	1	3	1	23	24	21	2	3	0	1	1	0	0
113.	2	1	2	49	3	49	1	.	2	0	0	0	1
114.	1	6	1	50	36	47	2	5	1	1	1	17	0
115.	1	2	2	53	15	52	1	1	1	0	1	20	0
116.	1	1	2	36	.	.	1	1	1	0	1	5	0
117.	1	1	2	41	18	39	2	2	2	1	1	30	0
118.	1	2	1	36	3	36	1	1	1	0	0	0	0
119.	1	2	2	40	36	37	2	3	1	1	0	0	1
120.	2	2	2	32	.	.	2	3	0	1	0	0	0
121.	1	1	2	52	.	.	2	5	1	0	0	0	0
122.	2	2	1	48	36	45	2	5	3	1	1	8	1
123.	1	1	2	50	.	.	2	5	0	1	0	0	0
124.	1	2	1	43	24	41	2	5	3	1	1	20	1
125.	1	2	1	27	24	25	2	5	2	1	1	15	1
126.	2	1	2	52	.	.	2	3	0	1	0	0	0
127.	1	2	2	48	.	.	1	1	2	0	1	20	0
128.	2	3	2	59	10	58	2	4	1	1	1	12	0
129.	2	2	2	24	24	23	2	3	0	1	0	0	0
130.													
131.													
132.	1	2	2	48	16	47	2	3	3	1	1	45	1
133.	1	2	2	34	36	31	2	3	1	0	0	0	0
134.	2	4	2	23	.	.	2	3	0	0	0	0	0
135.	2	2	2	33	20	31	2	3	0	1	0	0	0
136.	2	2	2	30	36	27	2	3	1	0	0	0	0
137.	1	2	2	44	24	42	2	2	1	1	0	0	0
138.	2	1	2	71	.	69	2	4	2	1	1	40	0
139.	1	2	2	35	18	33	2	2	2	0	1	20	1
140.	1	3	2	45	4	45	2	2	2	0	1	3	0
141.	1	2	2	36	4	36	2	1	1	0	0	0	0
142.	1	2	2	27	.	.	2	5	0	1	0	0	0
143.	1	3	1	46	.	.	2	1	1	1	0	0	0
144.	2	2	2	55	10	54	2	3	2	1	0	0	0
145.	1	2	2	34	.	.	2	5	2	1	1	25	0
146.	1	1	2	41	.	41	1	1	2	0	1	12	1
147.	1	2	2	52	.	.	2	1	1	1	0	0	0
148.	1	1	2	36	30	34	2	5	0	1	0	0	0
149.	2	4	1	15	20	13	2	5	2	1	1	0	0
150.	2	1	2	34	36	31	2	3	2	0	1	10	0
151.	1	2	2	31	30	28	2	5	1	1	0	0	0
152.	1	1	2	23	.	.	2	4	2	1	1	20	0
153.	2	1	2	21	12	20	2	3	1	0	0	0	0
154.	1	2	2	42	12	41	1	1	3	0	1	15	1
155.	1	3	1	48	36	45	2	2	3	1	1	60	1
156.	1	2	2	39	24	37	2	3	3	1	1	20	1
157.	2	1	2	32	5	32	2	1	1	1	0	0	0
158.	1	4	1	36	36	33	2	4	1	0	1	7	0
159.	2	2	1	42	30	39	2	3	3	1	1	60	1

160.	1	2	2	45	15	44	2	1	1	1	0	0	0
161.	1	3	2	19	.	.	2	3	1	0	0	0	0
162.	1	3	2	43	18	42	2	2	1	0	0	0	1
163.	1	2	2	39	.	.	2	1	1	0	0	0	0
164.	2	2	2	16	.	.	2	3	3	0	1	25	1

2.4.4.1. Αποτελέσματα

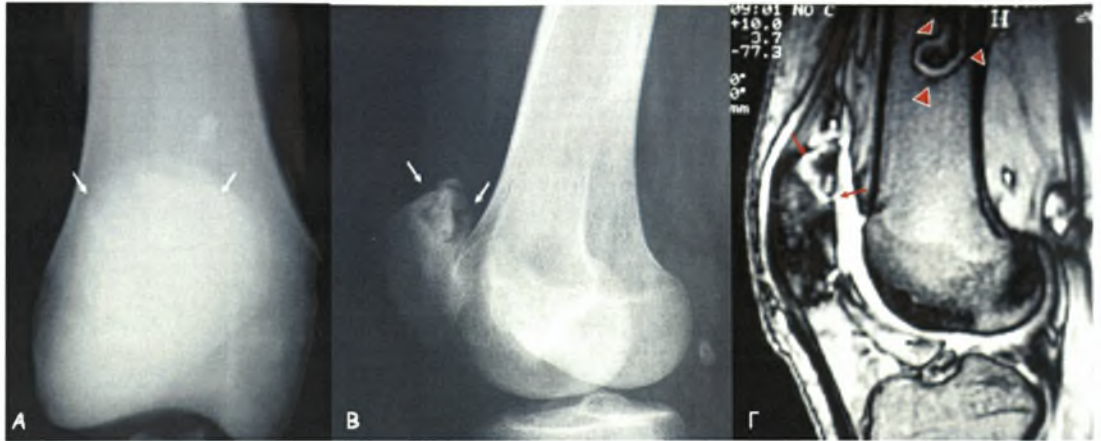
Από τους 164 ασθενείς, μετά τη λήψη του ιστορικού και την κλινική εξέταση παραπέμφθηκαν για απεικονιστικό έλεγχο 49 ασθενείς. Από τους ασθενείς αυτούς οι 5 (11,2%) παρουσίασαν αρνητική διερεύνηση για την ύπαρξη οστεονεκρωτικής βλάβης στην εστία του άλγους ενώ οι υπόλοιποι 44 (89,8%) διαπιστώθηκε ότι έφεραν πολλαπλές εστίες οστεονέκρωσης. Από τους ασθενείς αυτούς 32 ήταν άνδρες και 12 γυναίκες και ο Μ.Ο. ηλικίας ήταν 36,4 έτη. Από τους 44 ασθενείς οι 32 παρουσίαζαν αμφοτερόπλευρη οστεονέκρωση ισχίου και οι 12 ετερόπλευρη.

Συνολικά στους 44 ασθενείς, καταγράφηκαν 152 συμπτωματικές εστίες οστεονέκρωσης (συμπεριλαμβανομένων και των προσβεβλημένων ισχίων) σε 14 διαφορετικές ανατομικές περιοχές, οι οποίες αντιστοιχούν σε 3,5 εστίες ανά ασθενή (Εικ. 64). Από τις 152 εστίες οστεονέκρωσης, χειρουργικά αντιμετωπίστηκαν οι 87.



Εικ. 64. Κατανομή των οστεονεκρωτικών βλαβών στο σκελετό των ασθενών με πολλαπλές εντοπίσεις.

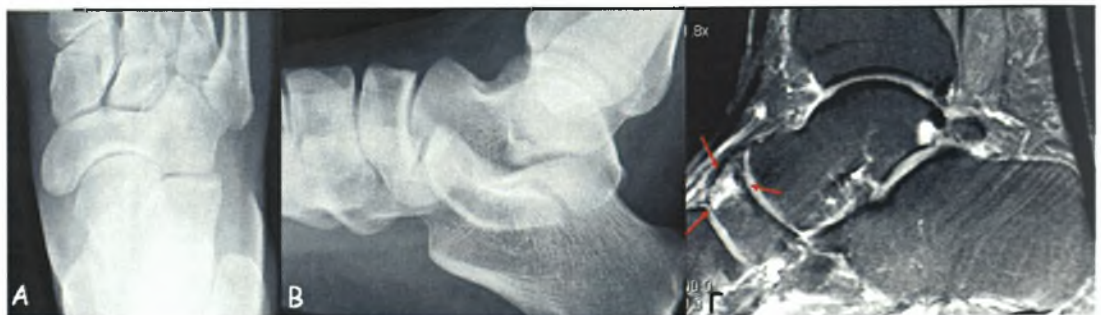
Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι σημειώθηκε διαφορά στην ικανότητα διάγνωσης των πολλαπλών εντοπίσεων στο σκελετό ανάμεσα στη μαγνητική τομογραφία και τις απλές ακτινογραφίες (Εικ. 65 έως 68). Συγκεκριμένα στο 37,5% των συνολικών βλαβών οι απλές ακτινογραφίες δεν κατόρθωσαν να δώσουν σαφή και διαγνωστική πληροφορία για την ύπαρξη ή όχι οστικού εμφράκτου (Πίν. 28).



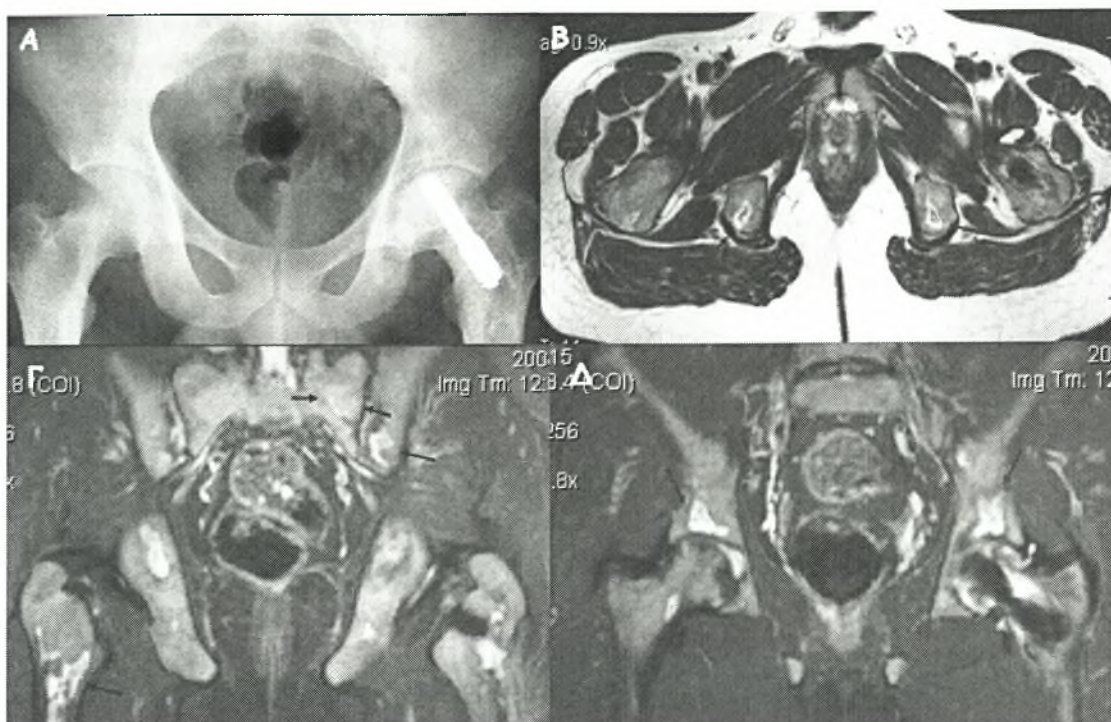
Εικ. 65. Ασθενής 53 ετών πάσχουσα από οικογενή μεσογειακό πυρετό, με επώδυνο γόνατο και κατώτερο μηριαίο. Α,Β: απλές ακτινογραφίες και Γ: Μαγνητική τομογραφία (ακολουθία T2-w). Η απλή ακτινογραφία απεικονίζει την εστία στην επιγονατίδα (βέλη), αδυνατεί όμως να αναδείξει την εστία στη διάφυση του μηριαίου, για την οποία η μαγνητική τομογραφία δίνει χαρακτηριστική εικόνα (αιχμές βελών).



Εικ. 66. Ασθενής 22 ετών πάσχουσα από Σ.Ε.Λ., με επώδυνο αγκώνα. Α,Β: Απλές ακτινογραφίες, Γ: μαγνητική τομογραφία fat-suppressed T2/TSE και Δ: χειρουργικό παρασκεύασμα. Οι απλές ακτινογραφίες δε δίνουν παθολογικά χαρακτηριστικά οστεονεκρωτικής βλάβης ενώ η μαγνητική τομογραφία εκτός από τη διάγνωση προσφέρει και πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη υποχονδρίου κατάγματος και ασυνέχειας του χόνδρου (βέλος) γεγονός που επιβεβαιώνεται στο χειρουργικό παρασκεύασμα.



Εικ. 67. Ασθενής 48 ετών με επώδυνη ποδοκνημική, πάσχων από άσθμα. Α,Β: Απλές ακτινογραφίες, Γ: μαγνητική τομογραφία fat-suppressed T2-w TSE. Η μικρή εστία οστεονέκρωσης που απεικονίζεται στην μαγνητική τομογραφία (βέλη) είναι αδύνατο να διαγνωστεί με τις απλές ακτινογραφίες.



Εικ. 68. Ασθενής 23 ετών πάσχων από μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία με πολλαπλές εστίες άλγους στην πύελο (η βλάβη στο αριστερό ισχίο αντιμετωπίστηκε με εμφύτευση πορώδους ράβδου τανταλίου). Α: απλή ακτινογραφία, Β-Δ: Μαγνητική τομογραφία (Β: T2-w TSE, Γ,Δ: fat-suppressed T2-w TSE). Η μαγνητική τομογραφία σε αντίθεση με την απλή ακτινογραφία εντοπίζει οστεονεκρωτικές βλάβες στα ισχιακά κυρτώματα (Β), στο δεξιό μηριαίο, το λαγόνιο, το ιερό (Γ) και τις κοτύλες (Δ).

Πίνακας 28. Διαγνωστική αξία απλής ακτινογραφίας σε πολλαπλές σκελετικές βλάβες οστεονέκρωσης, ανάλογα με την εντόπισή τους.

	ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΟΣΤΕΟΝΕΡΩΤΙΚΩΝ ΒΛΑΒΩΝ	MRI	ΑΠΛΕΣ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΕΣ	
				ΑΛΗΘΩΣ ΘΕΤΙΚΑ	ΨΕΥΔΩΣ ΑΡΝΗΤΙΚΑ
1.	ΙΣΧΙΟ	76	76	61	15
2.	ΩΜΟΣ	18	18	14	4
3.	ΚΟΤΥΛΗ	17	17	1	16
4.	ΓΟΝΑΤΟ	9	9	6	3
5.	ΜΗΡΟΣ	9	9	7	2
6.	ΚΝΗΜΗ	6	6	3	3
7.	ΙΣΧΙΑΚΟ	4	4	0	4
8.	ΛΑΓΟΝΙΟ	4	4	0	4
9.	ΑΣΤΡΑΓΑΛΟΣ	3	3	1	2
10.	ΑΓΚΩΝΑΣ	2	2	1	1
11.	ΙΕΡΟ	1	1	0	1
12.	ΗΒΙΚΟ	1	1	0	1
13.	ΕΠΙΓΟΝΑΤΙΔΑ	1	1	1	0
14.	ΣΚΑΦΟΕΙΔΕΣ ΠΔΚ	1	1	0	1
	ΣΥΝΟΛΟ ΒΛΑΒΩΝ	152	152	95	57

Η συσχέτιση της ύπαρξης πολλαπλών εντοπίσεων με τους παράγοντες του ατομικού και του ιατρικού ιστορικού των ασθενών έδειξε ότι σημαντικό ρόλο παίζουν η ύπαρξη σε συνδυασμό περισσότερων του ενός παραγόντων κινδύνου, η χρήση καπνού και η ποσότητα καπνίσματος και η ύπαρξη αμφοτερόπλευρης προσβολής των ισχίων (Πίν. 29). Οι ίδιοι παράγοντες, (και επιπρόσθετα η ιδιοπαθής φύση της οστεονέκρωσης) συσχετίζονται με το απόλυτο αριθμό των οστεονεκρωτικών βλαβών στο σκελετό (Πίν. 30). Οι συσχετίσεις έγιναν τόσο για τον πληθυσμό της μη τραυματικής οστεονέκρωσης όσο και στα υποσύνολα αυτής δηλαδή στον πληθυσμό με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση.

Πίνακας 29. Συσχέτιση της εμφάνισης πολλαπλών οστεονεκρωτικών βλαβών στο σκελετό με παράγοντες του ιστορικού των ασθενών.

	ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ P value =	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ P value =	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ P value =
ΦΥΛΟ	0,45*	0,70*	0,68*
ΗΛΙΚΙΑ	0,82**	0,85**	0,84**
ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ	0,90**	0,97**	0,88**
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ	0,52*** E:2 - M:48 (M.O. 21,02)	0,05*** E:3 - M:36 (M.O.14,3)	0,86*** E:2 - M:48 (M.O.22,2)
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ	0,39*	-	-
ΑΜΞΟ/ΕΤΕΡΟ - ΠΛΕΥΡΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ	0,03*	0,003*	0,29*
ΑΣΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	0,56***	-	0,88***
ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	0,000*** E:0 - M:3 (M.O. 1,47)	0,14*** E:0 - M:2 (M.O. 0,9)	0,000*** E:0 - M:3 (M.O. 1,6)
ΛΗΨΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ	0,40*	-	0,43*
ΧΡΗΣΗ ΚΑΠΝΟΥ	0,01*	0,09*	0,001*
ΚΑΤΗΝΙΣΜΑ ΣΕ PACKYEARS	0,06*** E:0 - M:60 (M.O. 10,08)	0,56*** E:0 - M:60 (M.O. 13,7)	0,05*** E:0 - M:60 (M.O. 9,3)
ΧΡΗΣΗ ΟΙΝΟΠΝ.	0,06*	0,3*	0,13*

* χ^2 Test, ** Απλή γραμμική παλινδρόμηση *** Mann Whitney U Test

Πίνακας 30. Συσχέτιση του απόλυτου αριθμού οστεονεκρωτικών βλαβών στο σκελετό με παράγοντες από το ιστορικό τους.

	ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ P value =	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ P value =	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ P value =
ΦΥΛΟ	0,94***	0,8***	0,87***
ΗΛΙΚΙΑ	0,76**	0,47**	0,73**
ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ	0,57**	0,76**	0,61**
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ	0,36***	0,13***	0,54***
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ -	0,04***	-	

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ			
ASA ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	0,07***	-	0,35***
ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	0,000***	0,23***	0,001***
ΛΗΨΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ	0,06***	-	0,74***
ΧΡΗΣΗ ΚΑΠΝΟΥ	0,004***	0,07***	0,005***
ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΣΕ PACKYEARS	0,17***	0,32***	0,12***
ΧΡΗΣΗ ΟΙΝΟΤΠΝ.	0,20***	0,56***	0,27***

** Απλή γραμμική παλινδρόμηση *** Kruskal - Wallis Test

2.4.4.2. Συζήτηση

Η οστεονέκρωση στην πλειοψηφία της αφορά κυρίως τη μηριαία κεφαλή. Όταν όμως θεωρηθεί και διερευνηθεί σαν συστηματική νόσος τότε αποκαλύπτεται πως σε ένα ποσοστό 26,8% εκδηλώνεται με πολλαπλές εστίες διάσπαρτα στο σκελετό. Το ποσοστό αυτό αφορά συμπτωματικές βλάβες μόνο, οπότε γίνεται μεγαλύτερο αν συνυπολογίσει κανείς τις εστίες εκείνες που παραμένουν «σιωπηλές» και οι οποίες δεν αποτελούν αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Για τη διερεύνηση των περιοχών του σκελετού που παρουσίαζαν συμπτωματολογία χρησιμοποιήθηκε απεικονιστικός έλεγχος που περιελάμβανε ακτινογραφίες, σπινθηρογράφημα σκελετού ^{99}Tc και ταχείες ακολουθίες μαγνητικής τομογραφίας. Το σπινθηρογράφημα σκελετού ωστόσο, δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα σύγκριση (όπου το ζητούμενο είναι η ικανότητα διάγνωσης) ως μέθοδος με πολύ χαμηλή ειδικότητα, γεγονός που συνεπάγεται ότι για να τεθεί ακριβής διάγνωση σε μια επώδυνη οστική βλάβη θα χρειαζόταν περαιτέρω έλεγχος, πιθανότατα με MRI. Επίσης το σπινθηρογράφημα είναι μέθοδος με υπολογίσιμη ακτινική επιβάρυνση. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για ασθενείς με δευτεροπαθή οστεονέκρωση, οι περισσότεροι των οποίων έχουν στο ιστορικό τους πολλαπλές απεικονιστικές μεθόδους (κυρίως CT) που συνοδεύονται από σημαντική ακτινική επιβάρυνση. Τέλος το κόστος της συγκεκριμένης μελέτης με MRI είναι ιδιαίτερα χαμηλό και άμεσα συγκρίσιμο με αυτό του σπινθηρογραφήματος μια που δεν πρόκειται για πλήρη εξέταση, αλλά μόνο για λήψη μίας, πολύ σύντομης χρονικά, ακολουθίας.

Οι διαγνωστικές δυνατότητες των απλών ακτινογραφιών στην αξιολόγηση των επώδυνων περιοχών του σκελετού ασθενών με οστεονέκρωση, είναι αρκετά περιορισμένες (ευαισθησία 62,5% ειδικότητα 100%, θετική προγνωστική αξία 100% και αρνητική προγνωστική αξία μόνο 8,06%). Έτσι λοιπόν επί αρνητικής απλής ακτινογραφίας μιας επώδυνης περιοχής, ο έλεγχος πρέπει πάντοτε να συμπληρώνεται με MRI. Ωστόσο, για τους ασθενείς των σταδίων 4 και 5 κατά ASA προτείνεται ο έλεγχος μιας επώδυνης περιοχής του σκελετού να γίνεται εξ αρχής και μόνο με MRI. Ο λόγος είναι ότι αυτοί οι ασθενείς πάσχουν από βασική νόσο που επιβαρύνει σημαντικά τη γενική τους κατάσταση, ήταν απειλητική για τη ζωή τους και έχουν υποβληθεί και πιθανώς υποβάλλονται σε τακτικούς απεικονιστικούς ελέγχους παρακολούθησης με υπολογίσιμη ακτινική επιβάρυνση. Τέλος, στους ασθενείς αυτούς προσφέρεται μια ταχεία και ακριβής διαγνωστική μέθοδος, που τους δημιουργεί τη λιγότερη δυνατή

ταλαιπωρία μέσα στα νοσηλευτικά ιδρύματα για τα οποία έχουν αναπτύξει, λόγω του ιστορικού τους, μια αρνητική στάση.

Αναφορικά με τις συμπτωματικές πολλαπλές εστίες οστεονέκρωσης στο σκελετό δεν υπάρχουν πολλές σειρές στη βιβλιογραφία. Από τις υπάρχουσες μελέτες ο ισχυρότερος παράγοντας συσχέτισης με τις πολλαπλές εντοπίσεις φαίνεται να είναι η χρήση στεροειδών και εκεί επικεντρώνεται το ερευνητικό ενδιαφέρον (LaPorte 1998, Mont 1999).

Ωστόσο στην παρούσα μελέτη υπάρχουν αρκετές διαφοροποιήσεις από τα ως τώρα αναφερόμενα στη βιβλιογραφία. Η κατάσταση θεωρείται υποεκτιμημένη και χρειάζεται υψηλός βαθμός επαγρύπνησης και υποψίας στα όποια συμπτώματα σκελετικού άλγους, αναφέρονται από τον ασθενή. Στην παρούσα μελέτη η οστεονέκρωση με πολλαπλές συμπτωματικές εστίες στο σκελετό, θεωρήθηκε ιδιαίτερη μορφή της νόσου. Οι συσχετισμοί με τους πιθανούς επιβαρυντικούς παράγοντες έγιναν α) ως προς την ύπαρξη ή όχι αυτής της μορφής οστεονέκρωσης και β) ως προς των απόλυτο αριθμό οστεονεκρωτικών βλαβών.

Έτσι σχετικά με την παρουσία ή όχι οστεονέκρωσης με πολλαπλές εντοπίσεις στον πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση, υψηλό βαθμό συσχέτισης έδειξε ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου που υπήρχε σε κάθε ασθενή ($p=0,000$). Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά εμφάνισης αυτής της μορφής οστεονέκρωσης στους καπνιστές ($p=0,01$), ενώ σημαντική τάση συσχέτισης παρουσιάστηκε με τη ποσότητα καπνίσματος και τη κατάχρηση οιοσπνεύματος ($p=0,06$). Ακόμα στατιστικώς σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε σχετικά με τη παρουσία αμφοτερόπλευρης βλάβης στα ισχία ($p=0,03$) γεγονός που συμφωνεί με τη βιβλιογραφία (Mont 1998).

Στους ασθενείς με ιδιοπαθή οστεονέκρωση η εμφάνιση πολλαπλών εντοπίσεων παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με την αμφοτερόπλευρη προσβολή των ισχίων ($p=0,003$) ενώ από τους λοιπούς επιβαρυντικούς παράγοντες στατιστικώς σημαντική συσχέτιση υπάρχει μόνο με τη διάρκεια της νόσου ($p=0,05$). Ωστόσο, για το εύρημα αυτό πρέπει να διατηρηθούν κάποιες επιφυλάξεις εξαιτίας του μικρού αριθμού του πληθυσμού και να υπάρξει περαιτέρω μελέτη σε μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών με ιδιοπαθή οστεονέκρωση.

Στους ασθενείς με δευτεροπαθή οστεονέκρωση η εμφάνιση πολλαπλών εντοπίσεων στο σκελετό παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό παραγόντων κινδύνου ($p=0,000$), τη χρήση καπνού ($p=0,001$) ενώ ταυτόχρονα εμφανίζει και ένα δόσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα με την ποσότητα καπνίσματος ($p=0,05$)

Σχετικά με τον απόλυτο αριθμό των οστεονεκρωτικών βλαβών στο πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση, στατιστικώς σημαντική διαφορά παρουσίασαν οι ασθενείς που έπασχαν ήδη από αφοτερόπλευρη οστεονέκρωση των ισχίων ($p=0,04$). Επίσης υψηλός βαθμός συσχέτισης φάνηκε να υπάρχει με το συνολικό αριθμό παραγόντων κινδύνου που καταγράφηκε σε κάθε ασθενή ($p=0,000$), καθώς επίσης στατιστικώς σημαντική διαφορά στον αριθμό των βλαβών παρατηρήθηκε στους καπνιστές ($p=0,004$). Τέλος ο αριθμός των βλαβών παρουσιάζει σαφή τάση συσχέτισης (παρότι η διαφορές δεν είναι στατιστικώς σημαντικές) με την λήψη στεροειδών ($p=0,06$) καθώς επίσης και με τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου σύμφωνα με την ταξινόμηση ASA ($p=0,07$)

Από τα ευρήματα αυτά γίνεται κατανοητό πως ο πλέον σημαντικός παράγοντας για την πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης με πολλαπλές συμπτωματικές εστίες, είναι το σύνολο των παραγόντων κινδύνου που δρουν στον ασθενή. Φαίνεται λοιπόν πως υπάρχει μια αθροιστική επίδραση των παραγόντων που σχετίζονται προδιαθεσικά με την εμφάνιση οστεονέκρωσης, ώστε τελικά αυτή να εκδηλώνεται στη μορφή με τις πολλαπλές εντοπίσεις.

Από την άλλη πλευρά μεγάλη σημασία φαίνεται να έχει, από τους μεμονωμένους εξωγενείς παράγοντες, το κάπνισμα. Μέχρι σήμερα ο ρόλος του καπνίσματος ήταν μάλλον υποτιμημένος μια που στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μόνο δύο αναφορές που σχετίζουν το κάπνισμα αιτιολογικά με την εμφάνιση οστεονέκρωσης (Matsuo 1998, Hirota 1993). Καμία όμως από αυτές τις μελέτες δε σχετίζει το κάπνισμα με την εμφάνιση πολλαπλών εντοπίσεων. Στη παρούσα μελέτη η επίδραση του καπνίσματος φαίνεται να έχει δόσοεξαρτώμενη επίδραση στην πιθανότητα εμφάνισης πολλαπλών εντοπίσεων τουλάχιστο στον πληθυσμό με δευτεροπαθή οστεονέκρωση.

Τέλος σημαντικός είναι και ο ρόλος της κατανάλωσης οινοπνεύματος, γιατί παρόλο που παρουσιάζει ισχυρή τάση συσχέτισης ($p=0,06$) και όχι στατιστικώς σημαντική διαφορά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η υποεκτίμηση στην αναφερόμενη ποσότητα κατανάλωσης. Έτσι θεωρούμε ότι αποτελεί και η κατάχρηση οινοπνεύματος επιβαρυντικό παράγοντα για εμφάνιση οστεονέκρωσης με πολλαπλές εντοπίσεις.

Με τα ευρήματα αυτά λοιπόν έρχεται να προστεθεί μια άλλη διάσταση στο κεφάλαιο πολλαπλές εντοπίσεις οστεονέκρωσης στο σκελετό. Στην παρούσα μελέτη το σπουδαιότερο ρόλο παίζει η αθροιστική επίδραση των παραγόντων κινδύνου, ενώ το κάπνισμα και το αλκοόλ αποτελούν ανεξάρτητους προδιαθεσικούς παράγοντες, ισχυρότερους από τη λήψη στεροειδών.

2.4.5. ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΟΥ ΠΗΚΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ

Η αιτιολογία της μη τραυματικής οστεονέκρωσης δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Η ενδαγγειακή πήξη φαίνεται να αποτελεί έναν από τους παθογενετικούς μηχανισμούς, μέσω της οποίας διάφοροι περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες κινδύνου, οδηγούν το οστόν σε ισχαιμία και θάνατο. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται σημαντικά υψηλότερη επίπτωση γονιδιακών διαταραχών του πήκτικου μηχανισμού σε ασθενείς τόσο με ιδιοπαθή όσο και δευτεροπαθή οστεονέκρωση σε σχέση με τους πληθυσμούς ελέγχου (Gluek 1994 και 1997, Korompilias 1997, Zalavras, Malizos 2000).

Έχουν περιγραφεί αρκετές γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με διαταραχές του πήκτικου μηχανισμού. Στην παρούσα μελέτη έγινε διερεύνηση των πιο συχνών από τις μεταλλάξεις αυτές, στην καυκάσια φυλή. Ιδιαίτερη μνεία χρήζει το γεγονός ότι οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύτηκαν πολύ πρόσφατα και δεν έχουν πλήρως μελετηθεί. Ωστόσο μια πλήρης προσέγγιση της αιτιοπαθογένειας της οστεονέκρωσης επιβάλλει διερεύνηση οποιουδήποτε παράγοντα εμπλέκεται στην εκδήλωση θρομβοφιλίας ή υποϊνωδόλυσης. Έτσι έγινε διερεύνηση των ακολούθων μεταλλάξεων:

1. Των μεταλλάξεων του παράγοντα V: α) **G1691A** ή παράγοντας V Leiden και β) **H1299A**. Ο μηχανισμός δράσης των μεταλλάξεων αυτών είναι μέσω της αντίστασης στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C που προκύπτει με την παρουσία τους. Παθολογικό μόριο για το παράγοντα V παρουσιάζεται τόσο στους ομοζυγώτες όσο και στους ετεροζυγώτες και για τις δύο μελετούμενες μεταλλάξεις (Gluek 1997, Avcu 2000, Akar 2000, Zalavras, Malizos 2004).
2. Της μετάλλαξης του παράγοντα II (προθρομβίνη), **G20210A**. Ο μηχανισμός δράσης της μετάλλαξης η είναι η παραγωγή παθολογικού μορίου προθρομβίνης που δεν μπορεί να αδρανοποιηθεί από την αντιθρομβίνη III. Παθολογικό μόριο προθρομβίνης φέρουν τόσο οι ομοζυγώτες όσο και οι ετεροζυγώτες της μετάλλαξης. (Emmerich 2001, Bjorkman 2004, Zalavras, Malizos 2004).
3. Της μετάλλαξης του παράγοντα XIII, **V34L**. Η δράση του παράγοντα XIII είναι να πολυμερίζει τα μονομερή της ινικής σε σταθερές ενώσεις, αδιάλυτες στην ουρία, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός σταθερού θρόμβου (Harrison 2005). Λόγω της μετάλλαξης προκύπτει παθολογικό μόριο του παράγοντα, μόνο στους ομοζυγώτες. Η δράση του μορίου αυτού που προκύπτει από τον μεταλλαγμένο παράγοντα, δεν είναι σαφώς γνωστή. Σε άλλες μελέτες φαίνεται να επιδρά θετικά, ενώ σε άλλες να έχει προστατευτικό ρόλο σχετικά με την εμφάνιση θρομβώσεων, καθώς επίσης φαίνεται πως η δράση του επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες όπως η παχυσαρκία (Franco 1999, Bereczky 2003)
4. Της μετάλλαξης του παράγοντα του **β-Ινωδογόνου**, **G455A**. Το ινωδογόνο αποτελεί μια υψηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνη του πλάσματος, που με τη δράση της θρομβίνης, μετατρέπεται σε ινική και συμμετέχει στο σχηματισμό του θρόμβου (Harrison 2005). Επιπλέον αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα, ευοδώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, με επακόλουθο την

υπερπηκτικότητα και τη βλάβη των ενδοθλιακών κυττάρων (Zalavras, Malizos 2003). Οι ομοζυγώτες στη μετάλλαξη G455A παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση β-Ινωδογόνου στον ορό με αποτέλεσμα προδιάθεση για θρομβώσεις και θρομβοεμβολικά εγκεφαλικά επεισόδια (Fu 2005, van 't Hooft 1999, Kessler 1997).

5. Της μετάλλαξης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1) 4G. Αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα αναστολής της ινωδόλυσης. Οι ομοζυγώτες στη μετάλλαξη (4G/4G) εκδηλώνουν υποϊνωδόλυση (Glueck 1999).
6. Της μετάλλαξης του παράγοντα MTHFR (που ελέγχει την παραγωγή ομοκυστεΐνης) α) C(677)T και β) A(1298)C. Τόσο η C677T όσο και η A1298C μετάλλαξη σε ομοζυγωτία έχουν σαν αποτέλεσμα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στον ορό, και αποτελούν γνωστό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση θρομβώσεων (Kluijtmans 1996, Gemmati 1999, Zalavras, Malizos 2002, Domagala 2002). Ωστόσο άτομα που φέρουν ταυτόχρονα και τις δύο μεταλλάξεις σε ετεροζυγωτία εμφανίζουν επίσης υπερομοκυστεϊναιμία και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβώσεις και καρδιαγγειακά νοσήματα (Hanin 2002, Brown 2005, Komitoroulou 2006).
7. Της μετάλλαξης του παράγοντα του ενζύμου του μετατροπέα της αγγειοτενσίνης (ACE), D. Τα ομόζυγα άτομα στη μετάλλαξη (D/D) παρουσιάζουν παθολογικό μόριο ACE που σχετίζεται με την παρουσία θρομβώσεων, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτές αφορούν περισσότερο τα μικρά παρά τα μεγάλα αγγεία, καθώς επίσης ότι συσχετίζεται και με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (Cambien 1992, Dilley 1998, Philipp 1998, Szolnoki 2001, Della Valle 2001, Lu 2001, von Derka 2003, Fatini, 2003 Koppel 2004).

Τα ευρήματα της παραπάνω διερεύνησης φαίνονται στον Πίνακα 31.

Πίνακας 31. Ανάλυση των ευρημάτων από τον γονιδιακό έλεγχο μεταλλάξεων που προκαλούν δυσλειτουργία του πηκτικού μηχανισμού

ΑΣΘΕΝΗΣ Ν	ΦΥΛΟ (ΑΝΔΡΕΣ 1)	ΗΛΙΚΙΑ	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ (1) ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ (2)	ΠΑΡΑΓΩΝ V ΛΕΙΔΕΝ	ΠΑΡΑΓΩΝ V	ΠΑΡΑΓΩΝ II	ΠΑΡΑΓΩΝ XIII	B- ΙΝΟΔΩΓΟΝΟ	PAI-1	MTHFR C677T	MTHFR A1298C	ACE
1.	1	46	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3
2.	2	32	2	1	1	1	1	3	2	2	2	.
3.	2	58	2	1	1	1	1	2	2	2	2	3
4.	1	35	2	1	2	1	2	1	1	1	2	.
5.	2	38	2	1	1	1	2	1	2	1	2	1
6.	1	35	2	1	1	1	1	1	2	1	1	.
7.	1	45	2	2	1	1	1	2	2	1	2	.
8.	1	16	2	1	1	1	1	2	2	1	2	.
9.	1	31	2	1	1	1	2	1	2	2	2	2
10.	2	22	2	1	1	1	1	1	2	1	2	2
11.	1	42	1	1	2	1	3	1	2	2	1	2
12.	2	18	2	1	2	1	1	2	3	2	1	1

Οστεονέκρωση Μηριαίας Κεφαλής: Διάγνωση – Αιτιοπαθογένεια – Αντιμετώπιση

13.	1	58	1	1	1	1	1	.	.	2	1	.
14.	2	40	2	1	1	1	1	.	.	2	.	.
15.	1	48	2	1	2	1	1	1	2	2	2	3
16.	1	38	1	1	1	1	2	1	2	1	3	1
17.	1	51	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2
18.	1	37	2	1	1	1	2	2	1	2	1	.
19.	2	30	2	1	2	1	1	1	1	1	2	3
20.	1	48	2	2	1	1	1	2	3	2	2	.
21.	1	29	2	1	1	1	1	1	3	1	2	.
22.	1	46	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
23.	2	32	2	1	1	1	1	3	2	2	2	2
24.	2	58	2	1	1	2	1	2	2	2	2	.
25.	1	35	2	1	2	1	2	1	1	1	2	.
26.	2	38	2	1	1	1	2	1	2	1	2	.
27.	1	35	2	1	1	1	1	1	2	1	1	2
28.	1	45	2	2	1	1	1	2	2	1	2	2
29.	1	16	2	1	1	1	1	2	2	1	2	2
30.	1	31	2	1	1	1	2	1	2	2	2	.
31.	2	22	2	1	1	1	1	1	2	1	2	2
32.	1	42	1	1	2	1	3	1	2	2	1	.
33.	2	18	2	1	2	1	1	2	3	2	1	.
34.	1	58	1	1	1	1	1	.	.	2	1	.
35.	2	40	2	1	1	1	1	.	.	2	.	.
36.	1	48	2	1	2	1	1	1	2	2	2	.
37.	1	38	1	1	1	1	2	1	2	1	3	.
38.	1	51	2	1	1	1	1	2	2	2	2	.
39.	1	37	1	1	1	1	2	2	1	2	1	.
40.	2	30	2	1	2	1	1	1	1	1	2	3
41.	1	48	1	2	1	1	1	2	3	2	2	.
42.	1	29	2	1	1	1	1	1	3	1	2	.
43.	1	46	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
44.	2	32	2	1	1	1	1	3	2	2	2	2
45.	2	58	2	1	1	1	1	2	2	2	2	1
46.	1	35	2	1	2	2	2	1	1	1	2	.
47.	2	38	2	1	1	1	2	1	2	1	2	.
48.	1	35	2	1	1	1	1	1	2	1	1	.
49.	1	45	2	2	1	1	1	2	2	1	2	2
50.	1	16	2	1	1	1	1	2	2	1	2	3
51.	1	31	2	1	1	1	2	1	2	2	2	.
52.	2	22	2	1	1	1	1	1	2	1	2	.
53.	1	42	1	1	2	1	3	1	2	2	1	.
54.	2	18	2	1	2	1	1	2	3	2	1	2
55.	1	58	1	1	1	2	1	.	.	2	1	3
56.	2	40	2	1	1	1	1	.	.	2	.	.
57.	1	48	2	1	2	1	1	1	2	2	2	3
58.	1	38	1	1	1	1	2	1	2	1	3	.
59.	1	51	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2
60.	1	37	1	1	1	1	2	2	1	2	1	2
61.	2	30	2	1	2	1	1	1	1	1	2	2
62.	1	48	2	2	1	1	1	2	3	2	2	.
63.	1	29	2	1	1	2	1	1	3	1	2	.
64.	1	46	1	1	1	1	1	1	1	2	2	.
65.	2	32	2	1	1	1	1	3	2	2	2	.

66.	2	58	2	1	1	1	1	2	2	2	2	.
67.	1	35	2	1	2	1	2	1	1	1	2	.
68.	2	38	2	1	1	1	2	1	2	1	2	2
69.	1	35	2	1	1	1	1	1	2	1	1	3
70.	1	45	1	2	1	1	1	2	2	1	2	2
71.	1	16	2	1	1	1	1	2	2	1	2	.
72.	1	31	2	1	1	1	2	1	2	2	2	3
73.	2	22	2	1	1	1	1	1	2	1	2	1
74.	1	42	1	1	2	1	3	1	2	2	1	.
75.	2	18	2	1	2	1	1	2	3	2	1	3
76.	1	58	2	1	1	1	1	.	.	2	1	.
77.	2	40	2	1	1	1	1	.	.	2	.	1
78.	1	48	2	1	2	1	1	1	2	2	2	3

- 1: ομόζυγος φυσιολογικός γονότυπος
- 2: ετερόζυγος γονότυπος, φορέας της μετάλλαξης
- 3: ομόζυγος για τη μετάλλαξη γονότυπος

2.4.5.1. Αποτελέσματα

Σε γονιδιακό έλεγχο του μηχανισμού πήξης υποβλήθηκαν 78 ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση, 51 άνδρες και 27 γυναίκες μέσης ηλικία 37,8 ετών ($\pm 11,6$). Η νόσος χαρακτηρίστηκε ως ιδιοπαθής σε 18 ασθενείς ενώ στους υπόλοιπους 60 χαρακτηρίστηκε δευτεροπαθής. Η συχνότητα εμφάνισης μετάλλαξης σε καθένα από τους παράγοντες που μελετήθηκε υπολογίστηκε συνολικά για τον πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση, καθώς επίσης και χωριστά σε καθένα από τα υποσύνολα με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση. Τα ευρήματα φαίνονται στον πίνακα 32.

Κατόπιν έγινε έλεγχος για την ύπαρξη διαφορετικών συχνοτήτων μεταλλαγμένων παραγόντων που επηρεάζουν τη φυσιολογική διαδικασία του πηκτικού μηχανισμού, ανάμεσα στους ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση (Πίν. 33). Η στατιστική ανάλυση έγινε με χ^2 test (Fisher's exact test).

Τέλος υπολογίστηκε το ποσοστό των ασθενών που έφερε τουλάχιστον μία μετάλλαξη (από το σύνολο των παραγόντων που μελετήθηκαν), υπεύθυνη για πρόκληση διαταραχής στη λειτουργία του πηκτικού μηχανισμού (Εικ. 69). Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη ετεροζυγωτία για τις δύο μεταλλάξεις του παράγοντα MTHFR θεωρήθηκε ξεχωριστός παράγοντας κινδύνου και προστέθηκε στα παραπάνω ευρήματα σαν ξεχωριστή μετάλλαξη.

Πίνακας 32. Ανάλυση του ποσοστού εμφάνισης της κάθε μετάλλαξης στον πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση

	ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ
F V Leiden	N=78	N=18	N=60
1	71 (91%)	16 (88,9%)	55 (91,6%)
2	7 (9%)	2 (11,1%)	5 (8,3%)
3	0	0	0
F V	N=78	N=18	N=60
1	68 (87,2%)	17 (94,4%)	51 (85%)

	2	10 (12,8%)	1 (5,6%)	9 (15%)
	3	0	0	0
F-II		N=78	N=18	N=60
	1	74 (94,9%)	15 (83,3%)	59 (98,3%)
	2	4 (4,8%)	3 (16,7%)	1 (1,7%)
	3	0	0	0
F-XIII		N=75	N=17	N=58
	1	60 (80%)	12 (70,6%)	48 (82,7%)
	2	13 (17,3%)	4 (23,5%)	9 (15,5%)
	3	2 (2,6%)	1 (5,8%)	1 (1,7%)
B-Fib		N=72	N=16	N=56
	1	40 (55,5%)	9 (56,2%)	31 (55,3%)
	2	27 (37,5%)	7 (43,7%)	20 (35,7%)
	3	5 (6,9%)	0	5 (8,9%)
PAI-1		N=70	N=15	N=55
	1	11 (15,7%)	5 (33,3%)	6 (10,9%)
	2	52 (74,2%)	10 (66,6%)	42 (76,3%)
	3	7 (10%)	0	7 (12,7%)
MTHFR C677T		N=77	N=18	N=59
	1	36 (46,7%)	6 (33,3%)	30 (50,8%)
	2	36 (46,7%)	12 (66,7%)	24 (40,7%)
	3	5 (6,4%)	0	5 (8,5%)
MTHFR A1298C		N=73	N=16	N=57
	1	31 (42,4%)	7 (43,7%)	24 (42,1%)
	2	36 (49,3%)	5 (31,2%)	31 (54,4%)
	3	6 (8,2%)	4 (25%)	2 (3,5%)
ΣΥΝΔΙΑΣΜΕΝΗ ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΙΑ ΤΟΥ ΜΤΗFR		N=73	N=16	N=57
		17 (23,3%)	25%	22,8%
ACE		(N=37)	N=8	N=29
	1	6 (16,2%)	1 (12,%)	5 (17,2%)
	2	19 (51,3%)	4 (50%)	15 (51,7%)
	3	12 (32,4%)	3 (37,5%)	9 (31%)

- 1: ομόζυγος φυσιολογικός γονότυπος
- 2: ετερόζυγος γονότυπος, φορέας της μετάλλαξης
- 3: ομόζυγος για τη μετάλλαξη γονότυπος

Πίνακας 33. Παρουσιάζεται η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης των μεταλλάξεων που επηρεάζουν τη λειτουργία του πηκτικού μηχανισμού μεταξύ των ασθενών με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση.

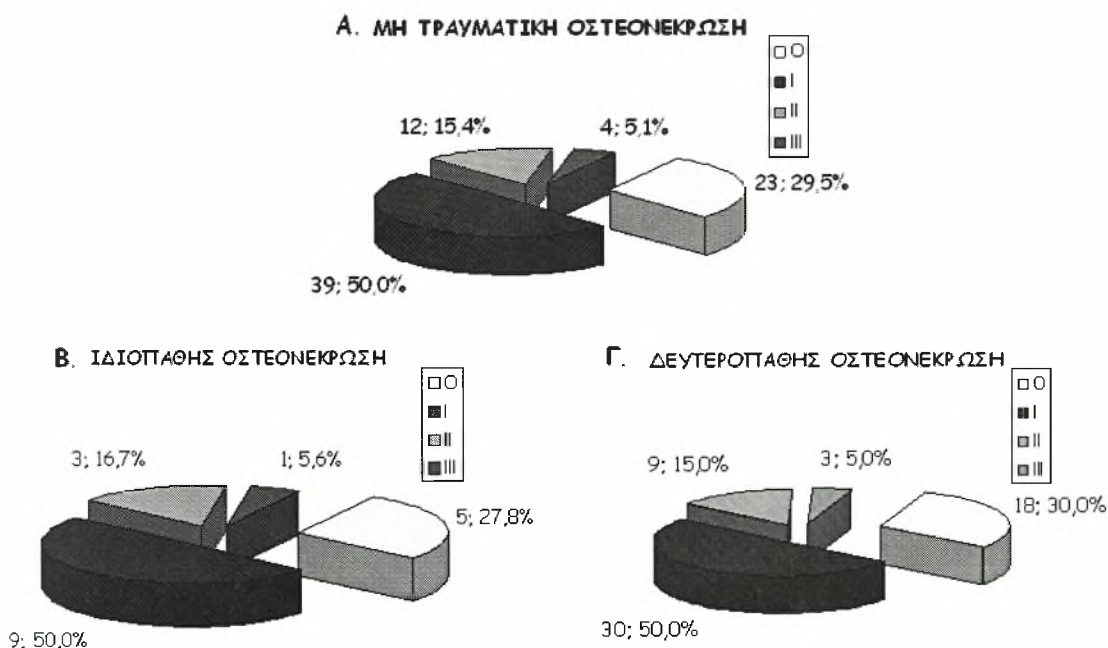
	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ	p value
F V Leiden	N=18	N=60	0,65*
ετεροζυγώτες	2 (11,1%)	5 (8,3%)	
F V	N=18	N=60	0,43*
ετεροζυγώτες	1 (5,6%)	9 (15%)	
F-II	N=18	N=60	0,03*
ετεροζυγώτες	3 (16,7%)	1 (1,7%)	

F-XIII	N=17	N=58	0,40*
ομοζυγώτες	1 (5,8%)	1 (1,7%)	
B-Fib	N=16	N=56	0,58*
ομοζυγώτες	0	5 (8,9%)	
PAI-1	N=15	N=55	0,33*
ομοζυγώτες	0	7 (12,7%)	
MTHFR C677T	N=18	N=59	0,58*
ομοζυγώτες	0	5 (8,5%)	
MTHFR A1298C	N=16	N=57	0,01*
ομοζυγώτες	4 (25%)	2 (3,5%)	
Συνδιασμένη ετεροζυγωτία του MTHFR	N=16	N=57	0,05*
	25%	22,8%	
ACE	N=8	N=29	0,5*
ομοζυγώτες	3 (37,5%)	9 (31%)	

2: ετερόζυγος γονότυπος, φορέας της μετάλλαξης

3: ομόζυγος για τη μετάλλαξη γονότυπος

* Fisher's exact test



Εικ. 69. Συχνότητα εμφάνισης μετάλλαξης τουλάχιστον ενός γενετικά ελεγχόμενου παράγοντα που προκαλεί διαταραχή στον πηκτικό μηχανισμό (θρομβοφιλία ή/και υποϊνωδύλωση) στους ασθενείς με οστεονέκρωση.

2.4.5.2. Συζήτηση

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την αιτιολογία της οστεονέκρωσης προκύπτει ότι είναι η πρώτη φορά που επιχειρείται συσχέτιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής με την μετάλλαξη: α) H1299A του παράγοντα V, β) V34L του παράγοντα XIII, γ) A1298C του παράγοντα MTHFR δ) C677T και A1298C του παράγοντα MTHFR σε ταυτόχρονη διπλή ετεροζυγωτία και ε) D/D του

ενζύμου του μετατροπέα της αγγειοτενσίνης. Αντίθετα για τις μεταλλάξεις του παράγοντα V Leiden (G1691A), του παράγοντα II (G20210A), του PAI-1 (4G/4G), G455A του β-Ινωδογόνου και του MTHFR (C677T) υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα χωρίς ωστόσο, να υπάρχουν ιδιαίτερα μεγάλες σειρές (Glueck 1997, 1999, Zalavras, Malizos 2002, 2003, 2004, Bjorkman 2004).

Σε σύγκριση με τα υπάρχοντα ως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης παρουσιάζει κάποιες διαφοροποιήσεις. Σχετικά με τον παράγοντα V Leiden η αναφερόμενη επίπτωση στον υγιή πληθυσμό της κεντρικής και βορειοδυτικής Ελλάδος ανέρχεται στο 4,6% ενώ για τους ασθενείς (της ίδιας περιοχής) με μη τραυματική οστεονέκρωση στο 18%. Η επίπτωση για τους ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση είναι 21,7% και 16,3% αντίστοιχα (Zalavras, Malizos 2004). Η επίπτωση της μετάλλαξης στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης ανέρχεται στο 9% για τους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση και 11,1% και 8,3% για τους ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση αντίστοιχα. Τα ποσοστά αυτά παρότι είναι μικρότερα από εκείνα της προγενέστερης μελέτης στον ελληνικό πληθυσμό, εντούτοις, είναι σημαντικά μεγαλύτερα από την επίπτωση της μετάλλαξης στο γενικό πληθυσμό.

Σε ότι αφορά τη μετάλλαξη του παράγοντα II, για τα ελληνικά δεδομένα παρουσιάζει επίπτωση 4,2% στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση και 2,6% στον υγιή πληθυσμό. Η επίπτωση για τους ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση είναι 8,7% και 2% αντίστοιχα (Zalavras, Malizos 2004). Η επίπτωση για τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης είναι 4,8% για τους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση, ενώ παρουσιάζεται ιδιαίτερος αυξημένη στον πληθυσμό με ιδιοπαθή οστεονέκρωση φτάνοντας το 16,7%.

Σχετικά με τη μετάλλαξη του β-ινωδογόνου υπάρχουν στοιχεία, σύμφωνα με τα οποία αυτή απαντάται στο γενικό υγιή πληθυσμό της Ελλάδας σε ένα ποσοστό 3,8% (Zalavras, Malizos 2003). Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση παρουσιάζουν τη μετάλλαξη σε ποσοστό 6,9% και οι ασθενείς με δευτεροπαθή οστεονέκρωση σε ποσοστό 8,9%, ενώ αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως η μετάλλαξη δεν ανευρέθη στον πληθυσμό με ιδιοπαθή οστεονέκρωση.

Στα δεδομένα που αφορούν τον ελληνικό πληθυσμό η επίπτωση για την μετάλλαξη C677T του παράγοντα MTHFR, είναι 10% για το υγιή πληθυσμό και 18,2% για τους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση, ενώ για τους ασθενείς με ιδιοπαθή οστεονέκρωση είναι 26,1% (Zalavras, Malizos 2004). Στο μελετούμενο πληθυσμό η επίπτωση φτάνει το 6,4% (δηλαδή δε διαφοροποιείται από τον υγιή πληθυσμό).

Τέλος αναφορικά με την επίπτωση στην εμφάνιση του μεταλλαγμένου παράγοντα PAI-1, αυτή ανέρχεται στο 20% για το γενικό πληθυσμό, 52% και 29% στους ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση αντίστοιχα (Glueck 1999). Στον πληθυσμό της μελέτης δεν βρέθηκε κανένας ασθενής με ιδιοπαθή οστεονέκρωση, ομοζυγος ως προς τη μετάλλαξη, ενώ σε εκείνους με δευτεροπαθή οστεονέκρωση η επίπτωση εμφάνισης ήταν 12,7%. Η μετάλλαξη αυτή δηλαδή στο πληθυσμό της παρούσας μελέτης δεν παρουσιάζει διαφοροποίηση από το γενικό πληθυσμό.

Σχετικά με τις υπόλοιπες από τις μελετούμενες μεταλλάξεις, για τη μετάλλαξη H1299A του παράγοντα V παρατηρείται συχνότητα 12,8% στον πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση και 5,6% και 15% στο πληθυσμό με ιδιοπαθή και

δευτεροπαθή οστεονέκρωση αντίστοιχα. Η επίπτωση της μετάλλαξης στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 9,8% (Ancu 2000).

Για τη μετάλλαξη V34L του παράγοντα XIII η συχνότητα εμφάνισής της είναι 2,6% στο πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση. Στους ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση η συχνότητα είναι 5,8% και 1,7% αντίστοιχα. Συγκρινόμενη με το γενικό πληθυσμό, όπου η επίπτωση ανέρχεται στο 9,6%, ο πληθυσμός της μελέτης παρουσιάζει μικρότερη συχνότητα (Franco 1999).

Αναφορικά με τη μετάλλαξη A1298C του παράγοντα MTHFR έχουμε συχνότητα 6,4% για τους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση και δεδομένου του γεγονότος ότι δεν παρατηρήθηκε η μετάλλαξη στους ασθενείς με ιδιοπαθή οστεονέκρωση το ποσοστό αυτό γίνεται 8,5% για τον πληθυσμό με δευτεροπαθή φύση της νόσου. Στο γενικό πληθυσμό η μετάλλαξη εμφανίζεται με συχνότητα 50% (Chiusolo 2006).

Σχετικά με την ταυτόχρονη ετεροζυγωτία για τις δύο μεταλλάξεις του MTHFR (C677T και A1298C), οι συχνότητες εμφάνισης είναι 23,3% για τους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση, ενώ για τους ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση, 25% και 22,8% αντίστοιχα. Για τον υγιή πληθυσμό η αντίστοιχη συχνότητα είναι 15% (Dogmalia 2002).

Για τη μετάλλαξη D/D του παράγοντα ACE παρατηρήθηκε συχνότητα 32,4% στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση. Οι συχνότητες για τους ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεονέκρωση ήταν 37,5% και 31% αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης της μετάλλαξης στον υγιή πληθυσμό κυμαίνεται από 21,3% έως 31% (Korppel 2004, Von Derka 2003, Szolnoki 2001 Della Valle 2001).

Σχετικά με τις διαφορές που παρουσιάζει η εμφάνιση των μεταλλάξεων αυτών μεταξύ ιδιοπαθούς και δευτεροπαθούς οστεονέκρωσης, στατιστικώς σημαντική διαφορά προέκυψε μόνο για τη μετάλλαξη του παράγοντα II ($p=0,03$), τη μετάλλαξη A1298C του MTHFR ($p=0,01$) και για τη διπλή ετεροζυγωτία των μεταλλάξεων του MTHFR ($p=0,05$) αναδεικνύοντας έτσι συσχέτιση των παραγόντων αυτών με την ιδιοπαθή οστεονέκρωση (Πίν. 33). Για τις υπόλοιπες μεταλλάξεις δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά.

Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (70,5%) των ασθενών με οστεονέκρωση φέρει τουλάχιστο έναν κληρονομούμενο παράγοντα που προκαλεί διαταραχή στο πηκτικό μηχανισμό (Εικ. 69). Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικό για τους ασθενείς με ιδιοπαθή οστεονέκρωση όπου το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 72,2%, κάνοντας έτσι σαφές, ότι περισσότερη μελέτη και έρευνα γύρω από την αιτιοπαθογένεια της νόσου, πολύ σύντομα θα καταστήσει το χαρακτηρισμό της οστεονέκρωσης ως ιδιοπαθή και δευτεροπαθή σε ιστορική κατηγοριοποίηση.

Καταλήγοντας διαπιστώνουμε ότι η μετάλλαξη Leiden του παράγοντα V και η μετάλλαξη 4G/4G του παράγοντα II παρουσιάζουν την ισχυρότερη συσχέτιση με την παρουσία οστεονέκρωσης. Ωστόσο και άλλοι παράγοντες παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό αυτό. Για τη διεξαγωγή όμως ασφαλέστερων συμπερασμάτων (δεδομένου του γεγονότος ότι πρόκειται για γονιδιακή μελέτη) απαιτείται πολύ μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, που για τα Ελληνικά δεδομένα μόνο με μία πολυκεντρική μελέτη είναι δυνατό να εξασφαλιστεί, έτσι ώστε το δείγμα να έχει την απαραίτητη στατιστική ισχύ.

2.4.6. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας γύρω από την αιτιολογία της οστεονέκρωσης (βλέπε κεφάλαιο 1.2.3), διαπιστώνει κανείς ότι κοινός τόπος και κριτικό σημείο, για τους μελετητές που ασχολούνται με την αιτιοπαθογένεια της νόσου είναι η ύπαρξη κάποιας παθολογικής διεργασίας που συμβαίνει στα μικρά αγγεία της μηριαίας κεφαλής με τελικό αποτέλεσμα την απόφραξή τους και την δημιουργία οστικού εμφράκτου. Έτσι λοιπόν το ερώτημα που δημιουργείται και που προσπαθεί να απαντήσει η παρούσα μελέτη είναι: «ποια είναι η κατάσταση του συστήματος της μικροκυκλοφορίας στους ασθενείς με οστεονέκρωση?»

Για το σκοπό αυτό έγινε λεπτομερής εκτίμηση της κατάστασης των μικρών αγγείων που περιελάμβανε:

- Τυπική Καρδιολογική εξέταση και υπερηχογράφημα καρδιάς
- Τυπική οφθαλμολογική εξέταση με βυθοσκόπηση
- Triplex καρωτίδων
- MRI εγκεφάλου
- Γονιδιακό έλεγχο για τον πολυμορφισμό του γονιδίου της παραοξονάσης 1 (PON 1).

Στην MRI εγκεφάλου αναζητήθηκαν βλάβες της λευκής ουσίας. Παρόμοιες βλάβες με αυξημένη ένταση σήματος σε ακολουθίες FLAIR, συναντώνται συχνά (5-90%) στον υγιή πληθυσμό μέσης και μεγάλης ηλικίας (>50 ετών) ασαφούς κλινικής σημασίας (de Leeuw 2001, van Dijk 2002). Αιτιοπαθογενετικά παρουσιάζουν συσχέτιση με την ηλικία, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία, και την ημικρανία (Wong 2002). Τα ευρήματα αυτά, θεωρείται ότι αποτελούν συνέπεια μικρών ισχαιμικών βλαβών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα εξαιτίας κάποιας πάθησης του συστήματος της μικροκυκλοφορίας (Pantoni 1997). Άτομα με τέτοιες βλάβες στον εγκέφαλο παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αμφιβληστροειδικής μικροαγγειοπάθειας, καθώς επίσης και βλάβες μικροαγγειοπάθειας από άλλα συστήματα (Wong 2002). Η αξιολόγηση των βλαβών λευκής ουσίας γίνεται σύμφωνα με την κλίμακα των Scheltens et al (Πίν. 34), (Hadjigeorgiou 2004, Scheltens, 1993).

Πίνακας 34. αξιολόγηση των βλαβών λευκής ουσίας κατά Scheltens et al.

ΣΤΑΔΙΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ	ΕΝΤΟΠΙΣΗ	
		ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ	ΠΕΡΙΚΟΙΛΙΑΚΑ
A	ΚΑΜΙΑ ΒΛΑΒΗ	-	
B	ΟΠΟΙΟΣΔΗΠΟΤΕ	<3mm	<5mm
C	1-10	4-10mm	6-10mm
D	>10	4-10mm	>11mm

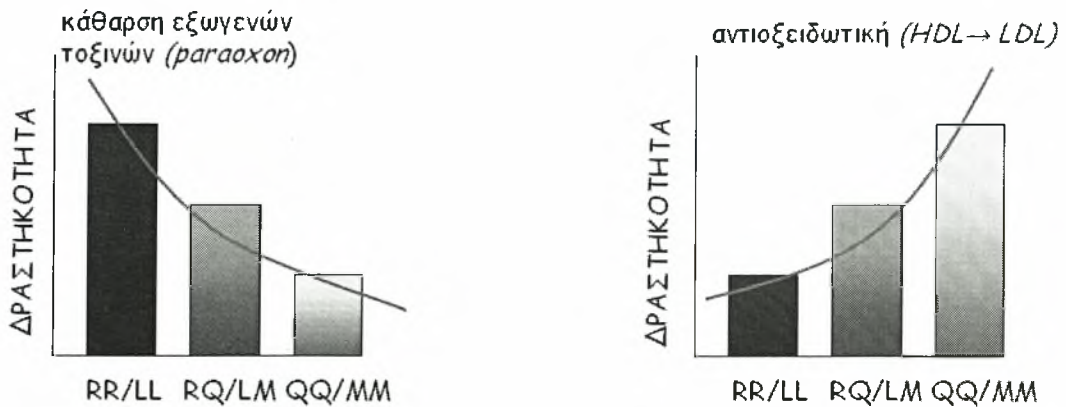
Σχετικά με την παραοξονάση 1, είναι ένα γονιδιακό παράγωγο και αποτελεί μια υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) του ορού. Παρουσιάζει αντιοξειδωτική δράση εμποδίζοντας την οξειδωτική μετατροπή των χαμηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεϊνών

in vitro, και θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση (Mackness 1991, 1998). Επίσης, η PON1 υδρολύει την παρα-οξόνη, τον τοξικό μεταβολίτη του παραθείου, συμμετέχοντας στην κάθαρση - αδρανοποίηση πολλών οργανοφωσφορικών ενώσεων, όπως είναι τα ζιζανιοκτόνα, οι νευροτοξίνες και οι αρυλεστέρες (Davies 1996, Cowan 2001).

Η PON 1 ανήκει σε μια ομάδα ομόλογων γονιδίων (PON 1, PON2, και PON3) στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 7q21.3 (Primo-Parao 1996, Mochizuki 1998). Το γονίδιο PON 1 παρουσιάζει δύο πολυμορφισμούς (Adkins 1993, Humbert 1993):

- Την ανταλλαγή μεθειονίνης (M αλλήλιο) - λευκίνης (L αλλήλιο) στη θέση 55 (M55L)
- Την ανταλλαγή γλουταμίνης (Q αλλήλιο) - αργινίνη (R αλλήλιο) στη θέση 192 (Q192R).

Οι φορείς του αλληλίου 55M ή/και 192Q παρουσιάζουν μειωμένη δράση κάθαρσης εξωγενών τοξινών και αυξημένη αντιοξειδωτική δράση. Αντίθετα οι φορείς του αλληλίου 55L ή/και 192R παρουσιάζουν υψηλή δράση κάθαρσης τοξινών και χαμηλή αντιοξειδωτική ικανότητα (Davies 1996, Adkins 1993, Humbert 1993, Li 2000). Δηλαδή οι δύο αυτές ενζυματικές δράσεις είναι αντίθετες και εξαρτώνται από το αλλήλιο που συμμετέχει στο γονότυπο (Εικ. 70), (Durrington 2001).



Εικ. 70. Παρουσιάζεται η ενζυματική δραστηριότητα της PON1 ανάλογα με το ποια αλλήλια 55-M/L, 192-R/Q υπάρχουν στο γονότυπο.

Ο πληθυσμός των ασθενών που υποβλήθηκε στον έλεγχο αυτό αποτελείται από 104 άτομα που έπασχαν από μη τραυματική οστεονέκρωση (Πίν. 35). Ο εν λόγω πληθυσμός συγκρίθηκε με πληθυσμό ελέγχου 113 υγιών ατόμων ανάλογης ηλικίας και φύλου. Ο πληθυσμός αυτός συλλέχθηκε από την νευρολογική κλινική και τα εξωτερικά ιατρεία αυτής. Αποτελείται από 30 γυναίκες και 83 άνδρες ηλικίας 16-65 ετών (Μ.Ο. 39,8 ±10,5). Κριτήρια συμμετοχής στην ομάδα ελέγχου ήταν να μην υπάρχει ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, κατάχρησης ουσιών και παθήσεων με συνέπειες στη λειτουργία του εγκεφάλου. Όλα τα μέλη της ομάδας ήταν ενήμερα για τη συμμετοχή τους στο πρωτόκολλο και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους.

Πίνακας 35. Ανάλυση του πληθυσμού των ασθενών με μη τραυματική οστεονέκρωση που υποβλήθηκε στον έλεγχο της μικροκυκλοφορίας.

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	ΑΝΔΡΑΣ(1) ΓΥΝΑΙΚΕΣ(2)	ΗΛΙΚΙΑ	ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ Α.Π.	ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ Α.Π.	ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ	ΥΠΕΡΗΧ ΕΛΕΓΧ. ΚΑΡΔΙΑΣ	ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ	ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΡΟΗΣ	ΠΑΧΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ	ΒΥΦΟΣΚΟΠΙΣΗ	ΜΡΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ (Θ=1 ΑΡ=0)	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ(1) ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ(2)	ΛΗΨΗ ΣΤΕΡΕΟΙΔΩΝ (1=ΘΕΤ)	ΧΡΗΣΗ ΚΑΠΝΟΥ (1=ΘΕΤΙΚΟ)	ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΙΣΤΕΡΙΝΗ <200	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ 40-160	HDL >45	LDL <130	LIPO_A	ΑΡΟ_Α1 85-185	ΑΡΟ_Β 46-164
1.	1	58	135	75	0							1	0	1	222	66	54	155	53	175	109
2.	1	46	120	80	0	0	0	0	0	0		1	0	1	250	170	45	145			
3.	2	33	120	80	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	264	99	48	196	3	180	108
4.	2	59	140	85	1						1	2	1	0	222	70	44	150		160	50
5.	1	60	140	80	0							1	0	0	201	130	47	125			
6.	1	20	100	70	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	130	102	43	57	2	120	90
7.	1	36	125	85	0						1	2	0	1	137	337	27	43	3	114	64
8.	1	58	140	85	0	0	0	0	0	0		2	0	0	220	285	13	150	1	153	101
9.	2	38	120	80	0	0	0	0	1	0	1	2	1	0							
10.	1	27	125	85	0							2	1	0	180	87	45	130	24	150	55
11.	2	30	115	75	0						0	2	0	1	195	105	38	140			
12.	1	54	130	80	0							2	1	0	281	98	23	238	10	130	145
13.	1	36	140	85	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	171	103	44	106	2	124	76
14.	2	36	135	75	1						1	2	1	0	163	112	32	132			
15.	1	46	140	80	0							2	1	1	189	205	31	117	3	127	79
16.	1	16	115	75	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	160	55	47	113		92	70
17.	1	31	135	80	0						0	2	0	0	180	171	40	150	4	110	55
18.	1	33	125	75	0						1	2	1	0							
19.	2	31	125	85	0						0	2	1	1	187	50	69	108		153	90
20.	1	51	115	70	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	205	165	46	145	24	156	98
21.	1	19	120	80	0						1	1	0	1	330	250	39	213	9	190	156
22.	1	58	120	85	0	0	0	0	0	0		1	0	1	304	231	28	230	3	164	129
23.	2	40	100	70	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	226	141	29	169	6	181	91
24.	1	48	140	90	0						0	2	1	0	285	190	46	203	30	150	140
25.	1	38	120	80	0						1	1	0	1	304	231	28	230	3	164	129
26.	1	38	140	85	0						1	1	0	1	157	207	41	75	2	170	63
27.	2	29	110	70	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	170	51	48	112	42	87	
28.	2	25	115	80	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	134	139	51	55	2	106	67
29.	1	48	135	85	0						1	2	1	0	298	150	46	222	6	174	136
30.	1	37	135	80	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	268	82	54	198	4	136	129
31.	1	30	120	70	0						0	1		1	280	160	35	179	3	134	102
32.	1	23	140	85	0							2	1	1	640	200					
33.	1	34	140	80	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	217	171	15	168	2	96	103
34.	1	33	130	80	0	0	0	0	0	0		1		1	225	325	45	115		138	106
35.	1	56	123	75	1							2	1	0	230	180	42	178		98	123
36.	1	37	135	80	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	195	225	28	122	3	62	98
37.	1	28	120	65	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	172	124	31	116	2	123	75
38.	2	48	125	65	0							1	0	0	315	195	33	243	4	217	112
39.	1	47	120	70	0	0	0	0	1	0	1	2	0	1							
40.	1	26	140	80	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1							
41.	1	23	120	75	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0							
42.	2	13	115	70	0						0	1	0	0	201	59	64	125	7	180	78
43.	1	37	135	80	0						1	2	1	0	331	467	37	201	43	144	115
44.	1	40	125	75	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	218	114	51	144		109	110
45.	2	21	115	65	1						0	2	1	0	131	106	17	93	2	108	67
46.	2	39	135	80	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	266	113	23	220	4	144	124
47.	2	22	130	70	1						0	2	1	1	129	125	31	73	3	138	59
48.	2	40	110	70	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	269	190	45	179	8	140	60
49.	1	45	140	80	0	0	0	0	0	0		2	1	1							
50.	2	29	125	70	0						0	1	0	1	140	112	43	87	7	132	54
51.	1	41	140	80	0						1	2	1	0	187	99	52	115	124		95
52.	1	28	135	80	0						0	2	1	0	260	143	40	191	5	156	117
53.	2	52	130	75	0	0	0	0	0	0		2	1	0	212	238	36	130	52	120	106
54.	2	24	120	60	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	171	79	25	130	2	140	71

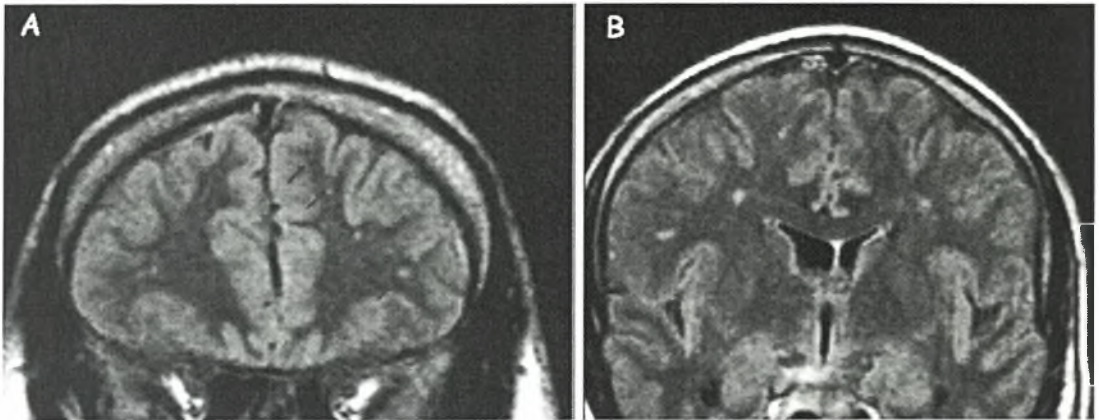
55.	1	53	140	85	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	228	148	22	176	17	146	111
56.	1	51	130	70	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	247	175	18	194	3	131	121
57.	1	40	130	70	0	0	0	0	1	0	1	2	1	1	152	97	31	102	4	132	69
58.	1	36	140	75	0						1	1	0	0	298	187	44	176	10	145	87
59.	2	24	120	70	0							2	0	0	171	79	25	130	2	140	71
60.	1	42	140	85	0	0	0	0	0	0		2	1	1	235	180	46	167		140	65
61.	1	33	120	80	0							2	1	0	137	83	36	84	7	153	38
62.	2	48	125	75	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	256	141	24	204	2	154	101
63.	2	59	140	80	0						1	2	1	0	213	81	37	160	6	118	106
64.	1	36	110	85	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	214	123	30	167	6	76	89
65.	1	39	120	85	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	202	100	50	120	2	196	82
66.	1	50	115	70	0						1	2	1	1	199	103	25	153	25	143	96
67.	1	24	120	80	0							1	0	1	180	104	49				
68.	1	58	135	85	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	202	141	23	151	2	128	101
69.	1	46	110	70	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	250	131	36	188	8	142	115
70.	1	27	130	80	0	0	0	0	1	0	0	2	1	1	198	141	25	145	5	124	99
71.	1	33	140	80	0						1	1	0	1	250	200	75	106	8	15	64
72.	1	36	110	60	0						0	2	1	1	162	117	21	118	1	118	75
73.	1	40	110	65	0						1	1	0	0	256	284	15	184	8	117	120
74.	1	29	130	85	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	208	103	35	152	2	139	96
75.	1	39	120	75	0						1	1	0	1	241	135	48	166		171	125
76.	1	48	140	85	0							1	0	1	198	98	39	78		217	76
77.	1	37	140	80	0							1	0	0							
78.	1	38	140	80	1							1	0	1	201	59	64	125	7	180	78
79.	1	23	110	70	0						1	2	1	1	145	109	32	91		137	87
80.	1	50	120	80	0						0	2	1	1	150	210	26	82	9	117	74
81.	1	53	140	85	0						1	1	0	1	143	134	25	91	7	129	65
82.	1	42	140	80	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	243	226	19	179	2	148	101
83.	1	36	130	70	0						1	1	0	1	270	189	44	160		190	170
84.	2	56	120	80	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	227	154	33	164		98	85
85.	1	48	120	80	0							1	0	0	237	134	24	186	18	151	77
86.	2	25	130	70	1						0	2	1	0	198	145	47	156	8	98	76
87.	1	49	120	75	0						0	2	1	0							
88.	1	22	115	75	0						0	1	0	1	151	108	29	100	2	151	66
89.	1	34	135	75	0						1	2	0	0	143	134	25	91	7	129	65
90.	2	33	120	75	0						1	2	1	1	236	632	39	71	5	152	110
91.	1	44	140	90	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	208	103	35	152	2	139	96
92.	1	35	140	80	0						1	1	0	1	240	150	42	160		93	79
93.	1	45	110	70	0						0	1	1	1	127	105	66	40		133	43
94.	1	36	130	80	0						1	2	0	1	256	284	15	184	8	117	120
95.	1	46	125	80	0							2	1	0	217	88	32	167	27	148	99
96.	2	52	130	75	0	0	0	0	1	0	1	2	1	0	210	150	43	150		120	110
97.	1	35	130	75	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	250	131	36	188	8	142	115
98.	2	15	130	70	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	187	120	49	112	11	143	65
99.	1	31	135	85	0						0	2	1	0	258	152	41	187	14	130	120
100.	1	48	140	85	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	283	151	48	205	14	173	133
101.	1	39	120	80	0						0	2	1	1	162	117	21	118	1	118	75
102.	1	35	140	90	0						1	2	0	1	152	101	43	89	2	109	74
103.	2	42	125	65	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	224	37	67	150	2	158	98
104.	1	45	125	80	0						1	2	1	1	173	116	38	112		117	96

2.4.6.1. Αποτελέσματα

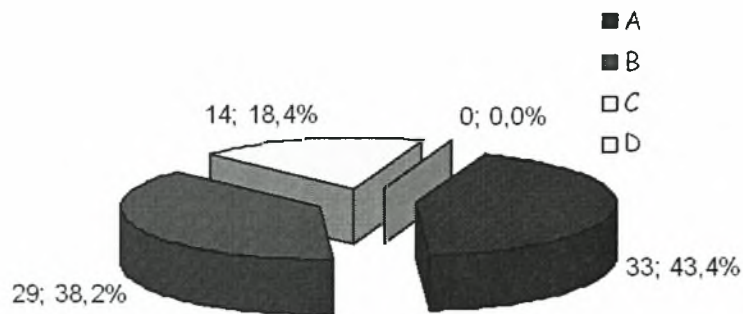
Από την ανάλυση των παραπάνω δεδομένων προκύπτει ότι όλοι οι ασθενείς δεν παρουσίασαν κανένα εύρημα κατά την κλινική νευρολογική, οφθαλμολογική και καρδιολογική εξέταση. Κατά την εξέταση με υπερηχογράφημα καρδιάς επίσης δεν παρατηρήθηκε κανένα παθολογικό εύρημα. Από τη βυθοσκόπηση και παρατήρηση του αμφιβληστροειδούς μόνο ένας ασθενής παρουσίασε αλλοιώσεις στα αγγεία του βυθού. Από την μελέτη των καρωτίδων με triplex τα μόνα παθολογικά ευρήματα που παρατηρήθηκαν αφορούσαν μόνο το πάχος του ενδοθηλίου. Σε 5 (11,1%) από τους 45 ασθενείς που μελετήθηκαν παρατηρήθηκε μικρή πάχυνση του ενδοθηλίου χωρίς να σημειώνεται μεταβολή στην ταχύτητα ροής ή στη διάμετρο του αγγείου. Τα

αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με κανένα από τους μελετούμενους παράγοντες.

Αξιοσημείωτο εύρημα στη παρούσα μελέτη ήταν το υψηλό ποσοστό των ασθενών που παρουσίαζε βλάβες λευκής ουσίας (Εικ 71 και 72). Από τους 76 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε MRI εγκεφάλου, οι 43 (56,6%) εμφάνισαν βλάβες λευκής ουσίας. Να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση αποκλείστηκαν από τη μελέτη ενώ κανένας από τους ασθενείς με ημικρανία δεν εμφάνισε βλάβες λευκής ουσίας.



Εικ. 71. Στεφανιαίες εικόνες από MRI εγκεφάλου, ακολουθίας FSE FLAIR σε ασθενείς με οστεονέκρωση μηριαίας κεφαλής. Α: άνδρας 35 ετών με πολλαπλές βλάβες λευκής ουσίας σταδίου Β στο μετωπιαίο λοβό υποφλοιωδώς αμφοτερόπλευρα. Β: γυναίκα 27 ετών με αμφοτερόπλευρες βλάβες λευκής ουσίας σταδίου C.



Εικ. 72. Αριθμός και η συχνότητα των βλαβών λευκής ουσίας κατά Scheltens et al αναλογικά με το στάδιο.

Στη συνέχεια τα ευρήματα από την MRI εγκεφάλου, συσχετίστηκαν με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των αρρώστων (ηλικία, φύλο, ηλικία έναρξης της νόσου και διάρκεια αυτής), τις συνήθειές τους (κάπνισμα, χρήση οινόπνευματος), το ιατρικό ιστορικό τους (υπέρταση, ημικρανία, υποκείμενες νόσοι), τον έλεγχο της λιπιδαιμικής τους κατάστασης (Πιν. 36).

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα αποτελεί η υψηλή συχνότητα εμφάνισης του Q αλληλίου (81,3%) και του γονοτύπου QQ (67,3%) της PON1, στο πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση σε σχέση με τον πληθυσμό της ομάδας ελέγχου. Στη συνέχεια το εύρημα αυτό συσχετίστηκε με την ύπαρξη ή όχι βλαβών λευκής ουσίας και τη φύση

της οστεονέκρωσης (ιδιοπαθής, δευτεροπαθής) και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 37.

Πίνακας 36. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, εργαστηριακά ευρήματα και συσχέτισή τους σε ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση.

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (n=104)	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΜΡΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ (n=79)		P=	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ (n=34)	ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ (n=70)	P=
		ΜΕ ΒΛΑΒΕΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ (n=46)	ΧΩΡΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ (n=33)				
ΗΛΙΚΙΑ [ΕΤΗ] (SD)	38.5 (11.59)	40.2 (8.85)	31.2 (10.62)	<0.0001*	39.8 (12.71)	37.9 (10.04)	0.43*
ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΣΗΣ [ΕΤΗ] (SD)	36.0 (11.26)	37.2 (8.64)	28.9 (10.10)	<0.0001*	37.9 (12.30)	35.1 (10.69)	0.23*
ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ [ΜΗΝΕΣ] (SD)	29.7 (28.76)	34.5 (30.81)	27.5 (26.57)	0.30*	21.9 (28.43)	33.5 (28.35)	0.05*
ΦΥΛΟ [ΑΡΡΕΝΕΣ] (%)	78 (76)	35 (76)	21 (66)	0.31**	29 (85)	49 (71)	0.11**
ΚΑΠΝΙΣΤΕΣ (%)	58 (56)	29 (63)	17 (52)	0.31**	23 (68)	35 (50)	0.09**
PACKYEARS (SD)	11.3 (15.51)	13.8 (17.80)	10.1 (14.89)	0.33*	15.2 (18.61)	9.4 (13.51)	0.08*
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΟΙΝΟΠΝ. (%)	32 (31)	14 (30)	12 (36)	0.58**	12 (35)	20 (29)	0.49**
ΥΠΕΡΤΑΣΗ (%)	25 (24)	11 (24)	5 (15)	0.34**	8 (24)	17 (24)	0.93**
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA**	0 (0%)	0 (0%)	NA**
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ (%)	62 (61)	25 (54)	27 (84)	0.006**	3 (9)	59 (84)	<0.0001**
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ (%)	1 (1)	1 (2.2)	0 (0)	NA**	0 (0)	1 (2.9)	NA**
ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA**	0 (0)	0 (0)	NA**
ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ (%)	7 (7)	2 (4)	4 (12)	0.20**	1 (3)	6 (9)	0.28**
Σ.Ε.Λ. (%)	7 (6.7)	3 (6.5)	4 (12.1)	0.38**	0(0)	7 (10.0)	NA**
ΛΙΠΙΔΙΑ ΟΡΟΥ							
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ [Μ.Ο.] (SD)	220.7 (65.80)	224.8 (51.53)	192.7 (46.82)	0.006*	235.5 (55.87)	213.54 (69.36)	0.11*
HDL-ΧΟΛΗΣΤ. [Μ.Ο.] (SD)	38.0 (12.76)	36.7 (11.68)	41.1 (14.12)	0.14*	41.0 (14.18)	36.5 (11.81)	0.10*
LDL-ΧΟΛΗΣΤ. [Μ.Ο.] (SD)	144.7 (45.17)	149.9 (46.80)	129.7 (39.56)	0.05*	149.2 (52.54)	142.6 (41.40)	0.53*
Lpa [Μ.Ο.] (SD)	11.29 (16.99)	11.5 (20.53)	7.3 (7.74)	0.27*	12.1 (14.52)	10.9 (18.16)	0.75*
ApoB [Μ.Ο.] (SD)	93.9 (27.36)	97.3 (27.54)	85.6 (26.68)	0.06*	96.9 (30.14)	92.4 (26.01)	0.44*
ApoA1 [Μ.Ο.] (SD)	139.9 (36.18)	140.2 (36.62)	125.2 (24.74)	0.04*	152.3 (44.01)	133.9 (30.27)	0.02*
ΟΛΙΚΑ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡ I-ΔΙΑ [Μ.Ο.] (SD)	153.5 (85.98)	173.5 (104.79)	123.0 (50.54)	0.02*	158.5 (70.48)	151.1 (93.07)	0.69*

Η στατιστική ανάλυση έγινε με: *t-test, ** χ^2 -test

Πίνακας 37. Συχνότητες εμφάνισης των αλληλίων M,L,Q,R και των αντιστοιχων γονοτύπων στους ασθενείς με ιδιοπαθή και δευτεροπαθή οστεοένκρυσση, σε σχέση με την ύπαρξη βλαβών λευκής ουσίας.

	PONI M55L						PONI Q192R							
	ΑΛΛΗΛΙΟ			ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ			ΑΛΛΗΛΙΟ			ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ				
	M	L	Με αντιστοιχία OR ¹ (95% CI)	MM	ML	LL	Με αντιστοιχία OR ² (95% CI)	Q	R	Με αντιστοιχία OR ³ (95% CI)	QQ	QR	RR	Με αντιστοιχία OR ⁴ (95% CI)
ΠΑΡΟΥΣΜΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ⁵ (n = 113)	86 (38%)	140(62%)	reference	19 (17)	48 (43)	46 (41)	reference	152 (67%)	74 (33%)	reference	55 (49%)	42 (37%)	16 (14%)	reference
ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (n = 104)	83 (40)	125 (60)	1.09 (0.74-1.60)	19 (18)	45 (43)	40 (39)	1.11 (0.55-2.24)	169 (81%)	39 (19%)	2.15 (1.37-3.38) [p=0.001]	70 (67)	29 (28)	5(5)	2.27 (1.30-3.97) [p=0.004]
ΧΩΡΙΣ ΒΛΑΒΕΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ (n = 33)	27 (41)	39 (59)	reference	7 (21)	13 (39)	13 (39)	reference	48 (73)	18 (27)	reference	16 (49)	16 (49)	1 (3)	reference
ΜΕ ΒΛΑΒΕΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ (n = 46)	42 (46)	50 (54)	0.98 (0.39-2.50)	10 (22)	22 (48)	14 (30)	0.74 (0.14-3.85)	75 (82)	17 (18)	2.5 (0.81-7.69)	32 (70)	11(24)	3 (7)	5.88 (1.30-25.00) [p=0.02]
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ (n = 34)	24 (35)	44 (65)	reference	5 (15)	14 (41)	15 (44)	reference	59 (87)	9 (13)	reference	26 (76)	7 (21)	1 (3)	reference
ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ (n = 70)	59 (42)	81 (58)	2.38 (0.75-7.52)	14 (20)	31 (44)	25 (36)	15.34 (1.01-214.3) [p=0.04]	110 (79)	30 (21)	0.87 (0.18-4.14)	44 (63)	22 (3)	4 (6)	1.01 (0.15-7.65)

- OR = σχετικός κίνδυνος, CI = διάστημα εμπιστοσύνης
- Ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με αντιστοιχία ηλικίας και φύλου
- Ασθενείς με βλάβες λευκής ουσίας σε σχέση με εκείνους με αρνητική MRI εγκεφάλου με αντιστοιχία φύλου, ηλικίας έναρξης, φύση οστεοένκρυσσης (ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής), ιστορικού θεραπείας στεροειδών, χρήσης καπνού και αλκοόλ, υπέρτασης, ημικρανίας, επιπέδου τιμών λιπιδαιμικού ελέγχου.
- Ασθενείς με ιδιοπαθή σε σχέση με ασθενείς με δευτεροπαθή οστεοένκρυσση με αντιστοιχία φύλου, ηλικίας έναρξης, ιστορικού θεραπείας με στεροειδή, χρήσης καπνού και αλκοόλ, υπέρτασης, ημικρανίας, επιπέδου τιμών λιπιδαιμικού ελέγχου.
- ¹ M σε σχέση με το L αλληλίο. ² MM σε σχέση με τον ML/LL γονότυπο
- ³ Q σε σχέση με το R αλληλίο ⁴ QQ σε σχέση με τον QR/RR γονότυπο
- Η στατιστική μελέτη έγινε με logistic regression analysis.

2.4.6.2. Συζήτηση.

Τα ευρήματα από την διερεύνηση της κατάστασης της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου έδειξαν μια ασυνήθιστα υψηλή συχνότητα βλαβών λευκής ουσίας (56,6%) στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν προκύπτει καμία αναφορά για ύπαρξη βλαβών του εγκεφαλικού παρεγχύματος στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση.

Με την ολοένα αυξανόμενη χρήση της MRI εγκεφάλου τις τελευταίες δεκαετίες, οι βλάβες λευκής ουσίας αποτελούν ένα συχνό εύρημα στους μεσήλικες και ηλικιωμένους εξετασθέντες (>50 ετών), κάτι που δε συμβαίνει σε άτομα νεότερης ηλικίας. Οι βλάβες λευκής ουσίας είναι συχνότερες σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών ή άνοια, στους ηλικιωμένους με καθυστερημένης έναρξης κατάθλιψη, στους υγιείς ηλικιωμένους με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου και ιδιαίτερα υπέρταση (Steffens 2002, Leys 2004, Seki 2006). Ωστόσο, η πρόγνωση και ο βαθμός επιδείνωσης των βλαβών αυτών σε σχέση με το χρόνο είναι άγνωστος (Schmidt 2003). Επίσης, η παθογένειά τους δεν είναι πλήρως διερευνημένη. Κύριοι παράγοντες συσχέτισης αποτελούν η γήρανση και η υπέρταση (de Leeuw 2002, Bryan 1992). Επιπλέον, διάφοροι πολυμορφισμοί του γονιδίου του μετατροπέα της αγγειοτενσίνης, του αγγειοτενσινογόνου, του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II τύπου 1 και της απολιποπρωτεΐνης E, φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση των βλαβών αυτών (Sierra 2002, de Leeuw 2004, Schmidt 2001, Kohara 2003).

Στην παρούσα μελέτη ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών ήταν 38,5 (+11,59) έτη και δεν παρουσίαζε αρτηριακή υπέρταση (Πίν. 36). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει προφανώς έναν διαφορετικό παθογενετικό μηχανισμό από αυτόν που παρατηρείται στα ηλικιωμένα άτομα. Επίσης κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίαζε άνοια, χωρίς όμως να μπορεί να αποκλειστεί η ύπαρξη ήπιων γνωσιακών διαταραχών που δεν ήταν δυνατό να ανιχνευτούν.

Στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις οι πιο συχνές βλάβες στην MRI εγκεφάλου είναι οι βλάβες λευκής ουσίας (Sibbitt 1999, Jennings 2003). Με βάση ιστοπαθολογικές μελέτες, τα ευρήματα αυτά στους ασθενείς με Σ.Ε.Λ. θεωρούνται αγγειακά φαινόμενα που αντιστοιχούν σε μικρά έμφρακτα στη λευκή ουσία (Jennings 2003). Στην παρούσα μελέτη 6 ασθενείς έπασχαν από Σ.Ε.Λ., κανένας από αυτούς δεν εμφάνιζε νευρολογικές διαταραχές ενώ μόνο σε δύο από αυτούς ανιχνεύτηκαν βλάβες λευκής ουσίας.

Η αρτηριοσκλήρυνση αν και δεν παρουσιάζει αιτιοπαθογενετική συσχέτιση με τις βλάβες λευκής ουσίας, μπορεί να προκαλέσει σημαντικές στενώσεις στα ενδοεγκεφαλικά αγγεία με συνέπεια ισχαιμικές αλλοιώσεις που μπορεί να είναι σημαντικός παράγοντας εμφάνισης των βλαβών αυτών. Επίσης υπαρκτός είναι ο ρόλος της αρτηριοσκλήρυνσης στην οστεονέκρωση. Ο πληθυσμός που παρουσίαζε βλάβες λευκής ουσίας σημείωσε στατιστικώς σημαντική διαφορά για τις τιμές της ολικής χοληστερίνης ($p=0,006$), της ApoA1 ($p=0,04$) και των ολικών τριγλυκεριδίων ορού ($p=0,02$) σε σχέση με το πληθυσμό με αρνητική MRI εγκεφάλου (Πίν. 36).

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα είναι εύλογο να υποθέσει κανείς, κάποιο πιθανό κοινό ρόλο της αρτηριοσκλήρυνσης στην παθογένεια τόσο της οστεονέκρωσης της

μηριαίας κεφαλής όσο και των βλαβών λευκής ουσίας. Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να βρεθεί ένας κοινός συνδετικός, γενετικός κρίκος μεταξύ της οστεονέκρωσης και των βλαβών λευκής ουσίας. Για το λόγο αυτό, μελετήθηκε η κατανομή του γονότυπου της PON1 (με το Q192R αλληλίο και με το M55 L αλληλίο), α) στους ασθενείς με οστεονέκρωση, σε σχέση τον πληθυσμό ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας και φύλου, β) στους ασθενείς με βλάβες λευκής ουσίας σε σχέση με εκείνους με φυσιολογική MRI εγκεφάλου.

Οι παραπάνω συσχετίσεις έδειξαν ότι τα άτομα με γονότυπο 192QQ παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης σε σχέση με τα άτομα με γονότυπο 192 QR και 192RR (OR 2,27, 95% CI 1,30-3,97 $p=0,004$), (Πίν. 37). Επίσης, ο γονότυπος 192QQ ήταν συχνότερος στα άτομα που παρουσίαζαν βλάβες λευκής ουσίας (69,6%) σε σχέση με εκείνα που είχαν φυσιολογική MRI εγκεφάλου (48,5%), παρουσιάζοντας στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,02$), (Πίν. 37).

Με δεδομένο, τη γνωστή επίδραση του 192Q αλληλίου στη δραστηριότητα της PON1 (χαμηλή δράση κάθαρσης εξωγενών τοξινών Εικ. 70), συμπεραίνει κανείς ότι οι φορείς του αλληλίου αυτού παρουσιάζουν μια κληρονομούμενη αδυναμία στην κάθαρση - αδρανοποίηση των περιβαλλοντικών τοξινών. Φαίνεται επίσης πως το αλληλίο αυτό (192Q) αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση τόσο οστεονέκρωσης όσο και βλαβών λευκής ουσίας.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει, ότι για πρώτη φορά στην παρούσα μελέτη ανιχνεύονται άτομα (εκείνα που φέρουν το γονότυπο 192QQ), με κληρονομούμενη μειωμένη ικανότητα κάθαρσης εξωγενών τοξινών (όπως οι οργανοφωσφορικοί εστέρες), τα οποία παρουσιάζουν ταυτόχρονα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οστεονέκρωσης και βλαβών λευκής ουσίας. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές όπου σημειώνονται συσχετίσεις των πολυμορφισμών της PON1 με χαμηλή οστική πυκνότητα σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες στην Ιαπωνία, καθώς επίσης και διαταραχές του οστικού μεταβολισμού σε αγροτικό πληθυσμό με χρόνια έκθεση σε οργανοφωσφορικούς εστέρες (Yamada 2003, Compton 1999).

Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον στρέφεται προς τις συνέπειες που μπορεί να έχει στην υγεία η χρόνια έκθεση σε χαμηλές δόσεις τοξικών και χημικών παραγόντων. Έτσι έχουν συσχετιστεί μακροχρόνιες επιπτώσεις στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα με την χαμηλού επιπέδου έκθεση στα οργανοφωσφορικά (Pilkington 2001). Τα οργανοφωσφορικά εκτός από τη νευροτοξική επίδραση φαίνεται να παρουσιάζουν και ανοσοτοξική δράση που μπορεί να ποικίλει από κάποια διαταραχή στην ανοσολογική απάντηση μέχρι την ανάπτυξη ανοσολογικού νοσήματος (Cooper 2002, Colosio 1999). Από πειραματικά δεδομένα προκύπτει ότι τα οργανοφωσφορικά σε υψηλές δόσεις μπορεί να καταστέλλουν την ανοσολογική λειτουργία, ενώ σε χαμηλές δόσεις να διεγείρουν ειδικούς νοσολογικούς παραμέτρους (Cooper 2002).

Όπως έχει αναφερθεί στο κεφάλαιο 1.2.3 (Αιτιοπαθογένεια - Παθοφυσιολογία) η οστεονέκρωση σχετίζεται με πολλά αυτοάνοσα νοσήματα, κάποιες φορές μάλιστα, ανεξάρτητα από τη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Έτσι λοιπόν λαμβάνοντας υπόψη τόσο τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσο και τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, μπορεί να υποθέσει κανείς ότι τα άτομα με γονότυπο 192QQ για την PON1 παρουσιάζουν ευαισθησία για εμφάνιση κάποιας ανοσοτοξικότητας οφειλόμενη στη δράση εξωγενών τοξικών παραγόντων. Η ανοσοτοξικότητα αυτή, είναι δυνατό να συμμετέχει στο

παθογενετικό μηχανισμό τόσο της οστεονέκρωσης όσο και των βλαβών λευκής ουσίας. Σε αυτή την υπόθεση συνηγορεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με οστεονέκρωση και βλάβες λευκής ουσίας είχαν ιστορικό θεραπείας με κορτικοστεροειδή σε μικρότερο ποσοστό (54%) σε σχέση με εκείνους που παρουσίαζαν φυσιολογική MRI εγκεφάλου (84%) παρουσιάζοντας στατιστικώς σημαντική διαφορά ($p=0,006$) (Πίν. 36).

Η παρούσα μελέτη αναφέρεται εκτός από μορφολογικούς και σε γονιδιακούς παράγοντες. Έτσι για να διεξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών προκειμένου το δείγμα να έχει μεγαλύτερη ισχύ. Ωστόσο, η σχέση της οστεονέκρωσης με τις βλάβες της λευκής ουσίας φαίνεται να είναι σαφής με πιθανό συνδετικό κρίκο το γονίδιο της PON1, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι η οστεονέκρωση δεν είναι μια πάθηση του σκελετού αλλά πρόκειται για ένα συστηματικό νόσημα.

2.4.7. ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΜΗ ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΜΕ ΤΟ ΠΟΛΥΦΑΣΙΚΟ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΜΙΝΝΕΣΟΤΑ (ΜΜΡΙ)

Η παρουσία βλαβών λευκής ουσίας αποτελεί γεγονός που ενισχύει την άποψη περί της συστηματικής διαταραχής στην οστεονέκρωση. Για το λόγο αυτό θεωρήθηκε αναγκαία η όσο το δυνατόν πιο ολιστική προσέγγιση της νόσου. Έτσι κρίθηκε σκόπιμο να γίνει μια προσπάθεια περαιτέρω αξιολόγησης των βλαβών λευκής ουσίας που παρουσίασαν οι ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση.

Είναι τεκμηριωμένο στη διεθνή βιβλιογραφία ότι οι βλάβες λευκής ουσίας αφορούν μεσήλικες και κυρίως ηλικιωμένους (de Leeuw 2001, van Dijk 2002). Επίσης, χωρίς να είναι απόλυτα γνωστή η κλινική τους σημασία υπάρχουν βιβλιογραφικές αναφορές που τις συσχετίζουν με έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών, άνοια και στους ηλικιωμένους με την καθυστερημένη έναρξης κατάθλιψη (Steffens 2002, Leys 2004, Seki 2006).

Για τους λόγους αυτούς και στα πλαίσια της ολιστικής προσέγγισης του ασθενούς με οστεονέκρωση, η διερεύνηση συνεχίστηκε με έλεγχο για πιθανή ύπαρξη διαταραχών προσωπικότητας και ψυχοπαθολογίας με τη χρήση του πολυφασικού ερωτηματολογίου προσωπικότητας της Μινεσότα, (MMPI- έκδοση 1).

Το MMPI αποτελεί ερωτηματολόγιο που απαρτίζεται από 566 ερωτήσεις που απαντά ο ασθενής μόνος του. Από αυτές τις ερωτήσεις οι περισσότερες αφορούν τον έλεγχο της ψυχοπαθολογίας ενώ κάποιες από αυτές αφορούν τον έλεγχο εγκυρότητας των απαντήσεων που δίνει ο εξεταζόμενος. Επίσης το διαγνωστικό αυτό εργαλείο είναι σταθμισμένο για κάθε πληθυσμό που χρησιμοποιείται (στην προκειμένη περίπτωση για τον Ελληνικό πληθυσμό) και έτσι δεν απαιτείται πληθυσμός ελέγχου για να διεξαχθούν ακριβή συμπεράσματα για τη μελετούμενη ομάδα πληθυσμού (Kokkeni A 1981, Hathaway 1978)

Από τις κλίμακες του MMPI εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι:

1. Η κλίμακα της *υποχονδρίασης*: μετρά την τάση εμφάνισης φυσικών συμπτωμάτων ως συνέπεια συναισθηματικών διαταραχών. Αφορά ασθενείς που εκδηλώνουν εξαιρετική ενασχόληση με την υγεία τους, που παρουσιάζουν ποικίλα σωματικά ενοχλήματα με μικρή ή χωρίς οργανική βάση, και αρνούνται να δεχτούν τις επαναλαμβανόμενες διαβεβαιώσεις ότι δεν υφίσταται κάτι το σοβαρό καθώς επίσης και οποιαδήποτε «μη ιατρική» αιτιολόγηση της κατάστασής τους. Κύριες αιτιάσεις για τους ασθενείς αυτούς αποτελούν, ενοχλήματα από το ανώτερο γαστρεντερικό, καρδιολογικά ενοχλήματα, αδυναμία εξάντληση και εύκολη κόπωση. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι τα ακαθόριστα ενοχλήματα υπερβαίνουν τα ειδικά ενοχλήματα και συμπτώματα, παρουσιάζοντας μια αναλογία περίπου 2:1 (Butcher 2001, Nichols 2001).
2. Η κλίμακα της *κατάθλιψης*: μετρά την τάση εμφάνισης συμπτωματικής κατάθλιψης. Αφορά ασθενείς με ποικίλες μορφές συμπτωματικής κατάθλιψης που βιώνουν συναισθήματα αποκαρδίωσης, πεσιμισμού, δυστυχίας, άγχους, απάθειας και λήθαργου. Άλλοι ασθενείς παρουσιάζονται με διαταραχές συμπεριφοράς που περιλαμβάνουν σωματικά ενοχλήματα, θλίψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση, ένταση, άρνηση των εχθρικών παρορμήσεων, δυσκολίες αυτοελέγχου (Butcher 2001, Nichols 2001).

3. Η κλίμακα της **υστερίας**: μετρά την τάση εμφάνισης φυσικών συμπτωμάτων κάτω από συνθήκες άγχους, επώδυνων καταστάσεων και άρνηση κοινωνικής τριβής ή διαφωνίας. Αφορά ασθενείς που παρουσιάζουν κάποια αισθητική ή κινητική διαταραχή χωρίς να είναι δυνατός ο καθορισμός κάποιας οργανικής αιτιολογίας. Επίσης εκδηλώνουν αγχώδη κατάθλιψη και κοινωνική ανεπάρκεια (Butcher 2001, Nichols 2001).
4. Η κλίμακα της **ψυχοπαθητικής απόκλισης**: μετρά την κοινωνική αποξένωση, την έλλειψη κοινωνικών αναστολών και την τάση να υπάρξει σύγκρουση με την οικογένεια, τις αρχές, και ανάρμοστη συμπεριφορά, με έλλειψη ηθικών αρχών. Αφορά άτομα με αντικοινωνική συμπεριφορά, ανικανοποίητο συναίσθημα και ενοχές (Butcher 2001, Nichols 2001).
5. Η κλίμακα της **παράνοιας**: μετρά την προσωπική/ηθική ακαμψία, τις διαπροσωπικές ευαισθησίες, τις ιδέες ότι το άτομο εξεφτιλίζεται, ότι καταδιώκεται ή παρακολουθείται από άλλους. Επίσης, μετρά την τάση να ερμηνεύει τις πράξεις, τις αλληλεπιδράσεις και τις κινήσεις των άλλων, σαν αθέμιτες και εχθρικές. Αφορά άτομα με συναισθηματική αστάθεια (Butcher 2001, Nichols 2001).
6. Η κλίμακα της **ψυχασθένειας**: Μετρά την τάση να εκφραστούν άγχος με ένταση, ανησυχία, φοβία, έμμονες ιδέες, επαναλαμβανόμενος καταναγκασμός, φόβοι απώλειας ελέγχου και επίμονη και άκαμπτη προσπάθεια να ελεγχθούν τα συμπτώματα αυτά. Αφορά ασθενείς που λόγω των συμπτωμάτων τους εκδηλώνουν ένταση, ταραχή διαταραχή συγκέντρωσης και έκπτωση μνήμης (Butcher 2001, Nichols 2001).
7. Η κλίμακα της **σχιζοφρένειας**: μετρά την τάση για σοβαρή αποξένωση, απάθεια, γνωσιακή διάσπαση, την ανικανότητα ρεαλιστικής αντίληψης, την έκπτωση των αισθητηριακών και κινητικών ικανοτήτων. Αφορά άτομα που αποξενώνονται από το κοινωνικό περίγυρο (ιδιαίτερα από τους γονείς), με παρανοϊκούς ιδεασμούς και διαταραχές συγκέντρωσης (Butcher 2001, Nichols 2001).
8. Η κλίμακα της **υπομανίας**: η υψηλή βαθμολογία αντιπροσωπεύει έναν ταχύ και ενεργητικό προσωπικό ρυθμό, υπερδιέγερση, υπερδραστηριότητα, εφορία, παρορμητική αντίδραση. Αντίθετα χαμηλή βαθμολογία αντιπροσωπεύει βραδυψυχισμό, ευάλωτη προσωπικότητα, υποχωρητικότητα, και περιστασιακά κατάθλιψη (Butcher 2001, Nichols 2001).

Παθολογικές θεωρούνται οι κλίμακες όταν συγκεντρώνουν βαθμολογία ≥ 70 .

Τα ευρήματα του MMPI συσχετίστηκαν με (Πίν. 38):

1. δημογραφικά στοιχεία που συσχετίζονται με εμφάνιση ψυχοπαθολογίας
 - φύλο [άρρεν (1), θήλυ (2)]
 - ηλικία
 - έτη σπουδών
 - οικογενειακή κατάσταση [άγαμος (1), έγγαμος (2), διαζευγμένος (3), χήρος (4)]
2. τα ευρήματα από την MRI εγκεφάλου
 - βλάβες λευκής ουσίας
3. τη φύση της οστεονέκρωσης
 - ιδιοπαθής (1) - δευτεροπαθής (2)
4. τη βαρύτητα της οστεονέκρωσης
 - εντόπιση αμφοτερόπλευρη (2) - ετερόπλευρη (1)
 - παρουσία πολλαπλών εντοπίσεων και αριθμό οστεονεκρωτικών βλαβών στο

- σκελετό [μονήρης (1), πολλαπλές (2)]
 - διάρκεια νόσου
 - στάδιο οστεονέκρωσης ισχίου κατά ARCO
 - εκτίμηση λειτουργικότητας του ισχίου (με HHS, Oxford hip score και HSS hip rating system)
5. το ιατρικό ιστορικό για τις περιπτώσεις δευτεροπαθούς οστεονέκρωσης.
- Στάδιο υποκείμενης νόσου κατά ASA

Πίνακας 38. Ανάλυση των ασθενών που μελετήθηκαν με MMPI και οι παράμετροι με τις οποίες έγινε η συσχέτιση των ευρημάτων.

ΑΣΘΕΝΗΣ No	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	ΕΤΗ ΣΠΟΥΔΩΝ	ΟΙΚΟΓ. ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	ΥΠΟΧΟΝΔΡΙΑΣΗ	ΥΣΤΕΡΙΑ	ΨΥΧΟΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	ΠΑΡΑΝΟΙΑ	ΨΥΧΑΣΘΕΝΕΙΑ	ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	ΥΠΟΜΑΝΙΑ	ΑΚΥΡΑ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΜΑΚΩΝ	ΘΕΤΙΚΑ MMPI	ΒΛΑΒΕΣ ΛΕΥΚ. ΟΥΣΙΑΣ	ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΕΥΤ/ΘΗΣ (2)	ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ (1) ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ (2)	ΠΟΛΛΑΠΑ. ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΩΝ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣ.	ΣΤΑΔΙΟ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣ. (ARCO)	HHS	OXF	HSS	ΣΤΑΔΙΟ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ (ASA)
1.	1	25		1	65	77	69	62	44	60	71	60	0	2	1	1	2	2	1	7	18	3	25	73	16	5
2.	1	18	12	1	60	70	73	74	62	75	74	55	0	5	1	0	2	1	2	0	14	2	95	2	36	1
3.	1	58	12	2	82	59	62	64	73	60	61	58	0	2	1		1	1								
4.	1	49	16	2	63	41	47	62	56	56	53	70	0	1	1	1	2	1	1	0	36	4				
5.	1	28	12	2	77	75	73	67	65	62	67	53	0	3	1	1	2	2	1	2	10	3				
6.	1	22		1	41	70	56	57	65	54	67	63	0	1	1	0	2	2	2	0	6	4				
7.	1	52	18	2	51	57	56	48	56	38	53	65	1	0	0	0	2	2	2	0	24	3	43	29	20	3
8.	1	39		2	77	70	73	74	70	81	88	78	1	8	1	1	1	2	1	1	16	2				
9.	1	38	12	2	65	65	62	57	56	64	73	70	0	2	1		2	2	1	1						5
10.	1	24	12	1	75	67	78	83	76	71	67	65	0	5	1		2	1	2	0	4		30	56	10	1
11.	1	39		2	80	62	49	64	50	50	67	55	0	1	1	1	2	2	2	0	18	3				5
12.	1	39		2	68	49	55	53	41	40	46	58	0	0	0	1	2	2			16	3	25	54	6	5
13.	1	36	16	1	56	59	62	69	65	56	73	53	0	1	1		2	2	2	0	12	3	43	40	16	2
14.	1	40	14	2	72	44	56	83	62	77	82	81	0	0	0	1	2	1	2	0	16	4	49	63	16	1
15.	1	43	16	1	65	57	49	55	44	46	57	50	1	0	0	0	2	1			43	4	50	63	18	2
16.	1	40	12	1	60	59	60	81	76	62	86	73	1	4	1	1	2	2	2	0	15	4	59	54	20	2
17.	1	38	16	1	75	54	53	57	50	64	69	50	0	1	1	1	2	2	1	0	24	4				5
18.	1	15	9	1	75	59	62	79	44	60	69	63	0	2	1		2	2	2	0	5	3	78	15	26	5
19.	1	55	10	2	94	93	80	76	76	99	99	48	0	0	0	1	1	1			36	2	55	29	24	1
20.	1	38	12	2	58	44	47	62	82	69	82	81	0	3	1	1	2	2	1	2	24	2	29	63	14	2
21.	1	28	16	1	51	59	65	60	50	58	59	55	0	0	0		2	1								3
22.	1	38	9	1	80	70	56	60	56	56	59	50	0	2	1		2	2	2	0	6		100	0	40	5
23.	1	39	9	2	65	62	60	55	47	56	53	60	0	0	0	1	2	2	2	0	11	2	31	60	24	3
24.	1	42		4	63	44	60	74	53	44	61	65	0	1	1	1	2	2	1	1	30	3	67	40	32	1
25.	1	48	9	2	77	90	69	71	79	79	76	65	0	6	1	1	2	2	2	0	36	3	50	69	14	1
26.	1	27	14	1	58	57	64	57	50	54	59	60	0	0	0		2	1	2	0						1

27.	1	29	12	1	65	67	69	74	67	62	71	73	0	3	1	0	2	2	1	5	48	3	61	38	28	5
28.	1	38	12	2	68	57	60	57	56	62	65	63	0	0	0	0	2	2	1	3	16	3	63	25	32	5
29.	1	41	9	2	94	106	93	88	65	75	96	68	0	6	1	1	2	2	2	0	18	4				1
30.	1	46		2	72	65	55	53	35	60	55	55	0	1	1	1	1	1			24	3				1
31.	1	44	6	1	70	54	44	74	44	73	82	60	0	4	1	1	2	1	1							1
32.	1	59	6	2	51	70	58	50	44	46	59	50	1	1	1	1	1	1	1	12	4					1
33.	1	39	6	2	77	90	75	74	59	75	82	55	0	6	1	0	1	2	1	1	12	4				1
34.	1	37	16	2	77	72	69	53	47	54	53	38	0	2	1	1	2	1	2	2	2	67	27	22	5	
35.	1	53	12	2	48	49	47	50	35	48	57	55	0	0	0	0	2	2	1	4	36	3	53	35	26	5
36.	1	46			65	39	47	64	79	69	90	73	1	3	1	1	2	2								
37.	1	56	7	1	75	62	60	64	50	66	78	81	1	4	1	1	1	2	1	0	15	2	43	46	26	1
38.	1	45	12	2	51	49	44	46	50	60	55	65	0	0	0	0	2	1	2	0	18	2				2
39.	1	37	12	2	63	44	51	50	44	52	42	58	0	0	0	1	1	1	1	3	2	56	40	32	1	
40.	1	35	12	1	92	82	78	79	65	73	82	48	0	6	1	1	2	2	2	0	24	62	42	16	5	
41.	1	50	6	3	60	59	64	60	65	42	55	73	0	1	0	0	2	2	2	0	16	4	65	42	34	3
42.	1	34	16	2	77	65	65	57	50	50	67	55	0	1	1	1	2	2		36	3					3
43.	1	36	9	2	89	54	58	93	70	69	103	58	1	4	1	1	2	2	2	0	18	2				2
44.	1	38	16	2	58	59	44	53	44	56	65	65	0	0	0	0	2	2	2							5
45.	1	41	12	1	56	62	53	55	59	64	61	65	0	0	0	1	1	1	2	0		88	15	32	1	
46.	1	29		1	70	57	53	41	50	46	53	40	0	1	1	1	2	1								4
47.	1	38	9	4	80	59	60	79	79	81	101	83	1	6	1	1	2	2	1	2	36	4				4
48.	1	37	12	1	72	65	67	69	59	64	78	81	0	3	1	0	2	2	2	0	24	3	43	46	18	3
49.	1	38	12	2	51	52	53	55	56	54	55	65	0	0	0	0	2	2	2	0	12	4	59	52	18	4
50.	1	40	12	1	77	59	55	55	50	64	67	65	0	1	1	0	2	1	2	0	30	4	8	56	10	4
51.	1	45		4	77	59	56	69	59	60	65	60	0	2	1	1	2	2	2	0	30	3				2
52.	1	25	16	1	72	62	65	62	73	58	69	65	0	1	1	1	2	2	1	5	12	3	68	40	28	3
53.	1	44	16	3	56	62	58	57	38	50	57	60	0	0	0	0	2	2	1	1	18	3	69	40	16	2
54.	1	44			70	47	55	79	76	54	69	81	0	4	1	1	2	2		15	2	51	38	20	1	
55.	2	42	12	2	69	52	52	60	70	63	64	50	0	1	1	1	2	2	1	2	20	2	65	40	26	2
56.	2	36		3	47	58	50	55	53	53	55	63	0	0	0	1	2	2	1	30	3	72	29	32	5	
57.	2												1		1	1	2	2	1	30	4	9	100	0	4	
58.	2	50	12	2	63	62	63	69	67	53	64	68	0	0	0	0	2	2				42	77	14	5	
59.	2	29	12	2	61	64	68	50	53	51	60	50	0	0	0	0	2	2		11	2	83	13	30	3	
60.	2	20	14	1	47	37	38	48	50	55	58	63	0	0	0	0	2	1	2	0	5	3	90	21	4	
61.	2	23	12	2	76	78	77	67	79	61	71	53	0	5	1	0	2	2	2	0	20	4				3
62.	2	32	16	2	71	78	73	86	79	71	71	70	0	8	1	1	1	1								5
63.	2	40	16	2	65	46	45	69	56	53	51	53	0	0	0	1	1	2	1	1	24	2	50	40	24	1
64.	2	57	9	2	73	72	70	79	70	61	83	63	0	6	1	1	2	2	2	0	30	3	45	56	10	3
65.	2	54	18	2	67	64	64	55	65	53	57	35	0	0	0	1	2	2	1	3	4	51	58	12	3	

2.4.7.1. Αποτελέσματα

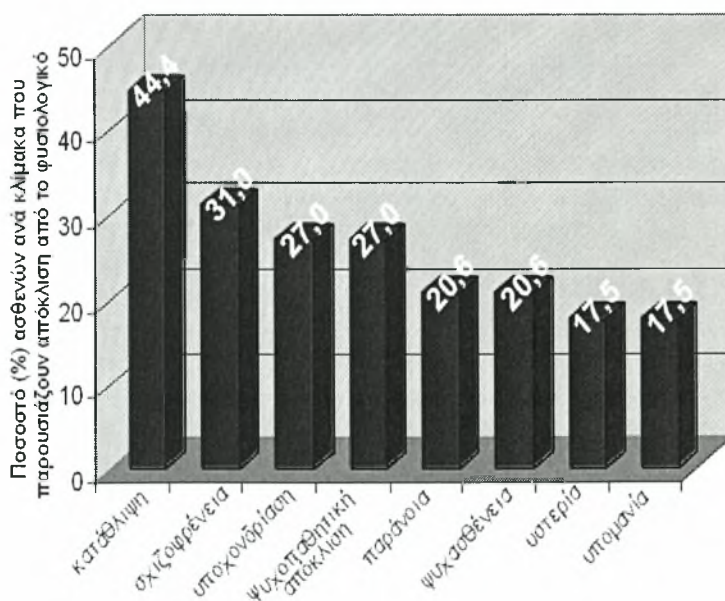
Στο υλικό που συγκεντρώθηκε έγινε έλεγχος εγκυρότητας των απαντήσεων και προέκυψε ότι σε 12 από τα 75 (16%) ερωτηματολόγια δεν δόθηκαν έγκυρες απαντήσεις. Οι ασθενείς αυτοί αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Από τους ασθενείς αυτούς 45 (71,4%) ήταν άνδρες και 18 (28,6%) ήταν γυναίκες. Επίσης, 21 (33,3%) ασθενείς ήταν άγαμοι, 36 (57,1%) ήταν έγγαμοι, 3 (4,8%) ήταν διαζευγμένοι και 2 (3,2%) ήταν χήροι. Το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών παρουσίασε μέσο όρο ετών σπουδών 12,3 (+2,9 με διακύμανση 6-18 έτη).

Ο πληθυσμός της μελέτης θεωρείται φυσιολογικός, όπως προέκυψε από τις τιμές των μέσων όρων των μελετούμενων κλίμακων (Πίν. 39). Ωστόσο ένα ποσοστό ασθενών σε κάθε κλίμακα παρουσίασε παθολογικές τιμές, (>70), ενώ κάποιοι από τους ασθενείς παρουσίασαν αυξημένες τιμές σε περισσότερες από μία κλίμακες (Εικ. 73 και 74). Η μεγαλύτερη απόκλιση από το φυσιολογικό παρατηρήθηκε στην κλίμακα της κατάθλιψης με το 44,4% να παρουσιάζει παθολογικές τιμές.

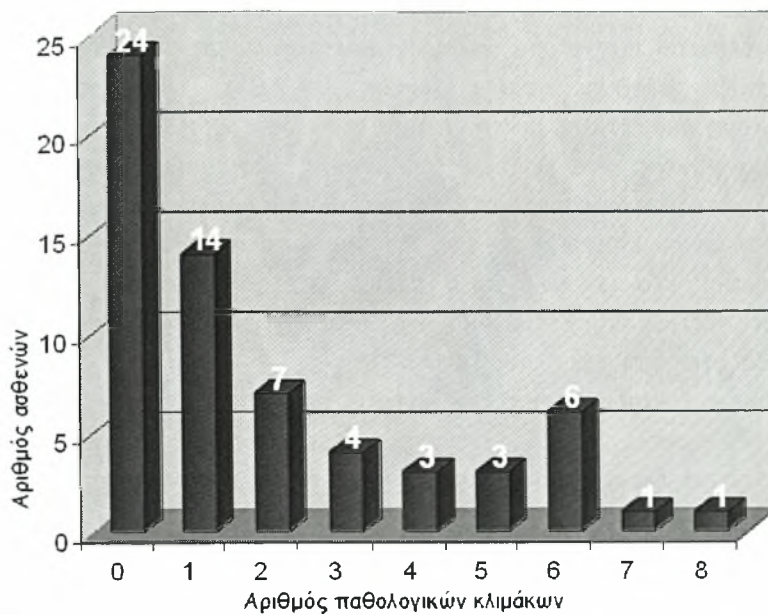
Όλες οι τιμές στις κλίμακες του MMPI παρουσιάζουν κανονική κατανομή και έτσι η στατιστική συσχέτιση με τις υπόλοιπες παραμέτρους έγινε με απλή γραμμική παλινδρόμηση (Πίν. 40).

Πίνακας 39. Περιγραφή του πληθυσμού των ασθενών που μελετήθηκαν με το MMPI.

	Μ.Ο.	ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
ΗΛΙΚΙΑ	37,3	15	58	+ 10,6
ΕΤΗ ΣΠΟΥΔΩΝ	12,3	6	18	+ 2,9
ΥΠΟΧΟΝΔΡΙΑΣΗ	62,4	37	106	+ 13,9
ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	66,86	41	94	+ 11,2
ΥΣΤΕΡΙΑ	60,48	34	93	+ 11,9
ΨΥΧΟΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	63,41	41	88	+ 11
ΠΑΡΑΝΟΙΑ	58,41	35	85	+ 12,6
ΨΥΧΑΣΘΕΝΕΙΑ	59,9	40	99	+ 10,6
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	65,5	34	99	+ 12,2
ΥΠΟΜΑΝΙΑ	60,1	35	81	+ 10,3



Εικ. 73. Ανάλυση του ποσοστού των ασθενών που εμφάνισε παθολογικές τιμές σε καθεμία από τις μελετούμενες κλίμακες.



Εικ. 74. Ανάλυση του αριθμού των ασθενών που εμφάνισε περισσότερες από μία παθολογικές κλίμακες στο MMPI

Πίνακας 40. Συσχέτιση ευρημάτων του MMPI με τις υπόλοιπες παραμέτρους της μελέτης (τιμές του p value).

	ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	ΥΠΟΧΟΝΔΡΙΑΣΗ	ΥΣΤΕΡΙΑ	ΨΥΧΟΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	ΠΑΡΑΝΟΙΑ	ΨΥΧΑΣΘΕΝΕΙΑ	ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	ΥΠΟΜΑΝΙΑ
ΦΥΛΟ	0,11	0,91	0,82	0,95	0,20	0,59	0,35	0,53
ΗΛΙΚΙΑ	0,08	0,73	0,60	0,87	0,25	0,28	0,29	0,42
ΕΤΗ ΣΠΟΥΔΩΝ	0,13	0,02**	0,27	0,03**	0,16	0,01**	0,07	0,02**
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	0,82	0,69	0,85	0,97	0,93	0,20	0,34	0,42
ΒΛΑΒΕΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ	0,01*	0,24	0,15	2,87	0,83	0,72	0,70	0,61
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ	0,12	0,58	0,69	0,51	0,42	0,02*	0,55	0,30
ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ	0,31	0,30	0,41	0,24	0,55	0,44	0,07	0,43
ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ	0,48	0,27	0,38	0,56	0,83	0,85	0,76	0,96
ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΩΝ	0,54	0,96	0,82	0,47	0,88	0,58	0,91	0,99
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ	0,41	0,79	0,48	0,47	0,79	0,17	0,05*	0,03*
ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ	0,51	0,18	0,30	0,23	0,76	0,96	0,29	0,13
HHS	0,24	0,95	0,82	0,99	0,81	0,79	0,66	0,19
OXF	0,52	0,91	0,71	0,45	0,18	0,79	0,50	0,06
HSS	0,12	0,49	0,33	0,43	0,48	0,51	0,34	0,58
ASA	0,97	0,93	0,59	0,12	0,09	0,15	0,70	0,78

* Θετική συσχέτιση

** αρνητική συσχέτιση

Από τα ανωτέρω αποτελέσματα σε ότι αφορά την κατάθλιψη (η οποία παρουσιάζει και τη μεγαλύτερη συχνότητα παθολογικών τιμών) παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση με τη ύπαρξη βλαβών λευκής ουσίας ($p=0,01$). Ταυτόχρονα όμως παρατηρήθηκε και μια τάση συσχέτισης με την ηλικία ($p=0,08$). Έτσι έγινε μελέτη των δύο μεταβλητών δημιουργώντας ένα μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης μελετώντας πόσο η πιθανότητα εμφάνισης καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση επηρεάζεται από την ηλικία και πόσο από την ύπαρξη ή όχι βλαβών λευκής ουσίας. Το μοντέλο αυτό έδειξε ότι η πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την ύπαρξη βλαβών λευκής ουσίας ($p=0,02$) ενώ δεν επηρεάζεται από την ηλικία ($p=0,62$).

Τέλος μελετήθηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων της μελέτης και της εμφάνισης παθολογικού MMPI (που παρουσιάζει δηλαδή τουλάχιστο μία παθολογική κλίμακα). Από το έλεγχο αυτό δεν προέκυψε καμία στατιστικώς σημαντική συσχέτιση (Πίν 41).

Πίνακας 41. Συσχέτιση παθολογικού MMPI με όλες τις παραμέτρους τις μελέτης.

	p value		p value
ΦΥΛΟ	0,09*	ΑΡΙΘΜΟΣ ΕΝΤΟΠΙΣΣΕΩΝ	0,68**
ΗΛΙΚΙΑ	0,83**	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ	0,26**
ΕΤΗ ΣΠΟΥΔΩΝ	0,16**	ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ	0,10**
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	0,32**	HHS	0,64**
ΒΛΑΒΕΣ ΛΕΥΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ	0,44*	OXF	0,53**
ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ	0,72*	HSS	0,53**
ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ	0,27*	ASA	0,77**
ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΣΕΙΣ	1*		

- * χ^2 test
- ** Mann Witney U test

2.4.7.2. Συζήτηση.

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προκύπτουν αξιόλογα παθολογικά ευρήματα σε πολλές από τις κλίμακες του MMPI (Εικ.73). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα υψηλά ποσοστά απόκλισης για την κλίμακα της κατάθλιψης (44,4%). Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω του υψηλού βαθμού θετικής συσχέτισης που παρουσιάζει με τις βλάβες λευκής ουσίας που προκύπτουν από τον έλεγχο με MRI εγκεφάλου ($p=0,01$). Μάλιστα, είναι η μοναδική παράμετρος με την οποία συσχετίζεται η κλίμακα της κατάθλιψης. Το εύρημα αυτό θεωρείται μη αναμενόμενο διότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς με δευτεροπαθή οστεονέκρωση είναι άτομα ιδιαίτερα ταλαιπωρημένα από τα προβλήματα υγείας που αντιμετώπισαν. Σε ποσοστό 60% έχουν ιστορικό μιας πολύ σοβαρής ασθένειας που απείλησε ακόμα και τη ζωή τους, και όταν διέφυγαν τον κίνδυνο αυτό εμφανίστηκε ως επιπλοκή της νόσου ή της θεραπείας της, η οστεονέκρωση του ισχίου προσθέτοντας στο ανωτέρω ιστορικό μια άλλοτε άλλου βαθμού αναπηρία. Το γεγονός αυτό πιθανώς να αποτελεί αιτία κατάθλιψης οπότε αναμενόμενη θα ήταν η εμφάνιση αυξημένων τάσεων κατάθλιψης να σχετίζεται με την ύπαρξη υποκείμενης νόσου, τη βαρύτητά της, τη βαρύτητα της οστεονέκρωσης και τις συνέπειές αυτής στη λειτουργικότητα του ισχίου. Ωστόσο οι αυξημένες τάσεις

κατάθλιψης δεν παρουσιάζουν στατιστική συσχέτιση με τις παραμέτρους αυτές (οι τιμές του p κυμαίνονται από 0,12 έως 0.97 (Πίν. 40).

Η συσχέτιση των βλαβών λευκής ουσίας με τη συμπτωματολογία κατάθλιψης είναι γνωστή στη βιβλιογραφία. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν την ύπαρξη αυξημένης επίπτωσης βλαβών λευκής ουσίας σε ασθενείς με κατάθλιψη (Figiel 1991, Salloway 1996, de Groot 2000, Bremner JD 2002, Janssen 2004, Seki 2006). Μάλιστα οι βλάβες αυτές συσχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση στην έκβαση της κατάθλιψης (Heiden 2005). Αξιοσημείωτο όμως είναι το γεγονός ότι οι μελέτες που συσχετίζουν τις βλάβες λευκής ουσίας με την κατάθλιψη αφορούν άτομα προχωρημένης ηλικίας >60-65 ετών με καθυστερημένης έναρξης κατάθλιψη. Στη βιβλιογραφία υπάρχει μία μόνο μελέτη που προσπάθησε να συσχετίσει την ύπαρξη βλαβών λευκής ουσίας με διπολική ή μονοπολική διαταραχή σε νέα άτομα (Μ.Ο. 37,3 έτη) χωρίς να παρουσιαστεί στατιστικώς σημαντική συσχέτιση (Sassi 2003). Δεδομένου ότι ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών που μελετήθηκαν είναι $37,3 \pm 10,6$ έτη, το εύρημα της παρούσας μελέτης διαφοροποιείται από εκείνα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, τα οποία κατά κανόνα αφορούν το πεδίο της γηριατρικής.

Από τις υπόλοιπες κλίμακες, εκείνες της υποχονδρίασης, της ψυχοπαθητικής απόκλισης, της ψυχασθένειας και της υπομανίας παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με τα έτη σπουδών (Πίν.40). Οι παρατηρήσεις αυτές έρχονται σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικά ευρήματα. Άτομα με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο παρουσιάζουν συνήθως λιγότερα συμπτώματα ψυχοπαθολογίας (Burke 1990). Επίσης υποχονδριακά συμπτώματα εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση σε άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου (Creed 2004, Hlatky 1986, Armentrout 1982). Τέλος, άτομα με υπομανιακά συμπτώματα και υψηλό μορφωτικό επίπεδο παρουσιάζουν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία (Hantouche 2005).

Επιπρόσθετα η κλίμακα της σχιζοφρένειας παρουσιάζει συσχέτιση με την ιδιοπαθή οστεονέκρωση, ενώ με τη διάρκεια της νόσου παρουσιάζουν θετική συσχέτιση οι κλίμακες της σχιζοφρένειας και της υπομανίας (Πίν.40).

Το ΜΜΡΙ αποτελεί αξιόπιστο εργαλείο ανίχνευσης ψυχοπαθολογίας, το οποίο στην παρούσα μελέτη ανέδειξε την ύπαρξη αποκλίσεων στον πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση. Σημαντικότερο εύρημα αποτελεί η μεγάλη επίπτωση απόκλισης που παρατηρήθηκε στην κλίμακα της κατάθλιψης και η συσχέτισή της με την ύπαρξη βλαβών λευκής ουσίας. Ωστόσο, παρουσιάζονται και άλλες αποκλίσεις και για το λόγο αυτό απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, με συσχέτιση και συνδυασμένη ερμηνεία των κλιμάκων που παρουσιάζουν απόκλιση και ενδεχομένως και με ψυχιατρική συνέντευξη, προκειμένου να προσδιοριστεί αρτιότερα η ακριβής φύση των συμπτωμάτων και της παθολογίας που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί.

2.4.8. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΜΗΡΙΑΙΑΣ ΚΕΦΑΛΗΣ

Κατά το χρονικό διάστημα 2000 έως 2005, 146 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά και μελετήθηκαν προοπτικά. Από τους ασθενείς αυτούς, μόνο οι 89 (124 ισχία) συμπλήρωσαν χρονικό διάστημα παρακολούθησης, μεγαλύτερο ή ίσο των εικοσιτεσσάρων μηνών και συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη. Επίσης συμπεριλήφθηκαν 40 ασθενείς (56 ισχία) που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά πριν την έναρξη της παρούσας μελέτης και μελετήθηκαν αναδρομικά. Για την αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής στους ασθενείς αυτούς εφαρμόστηκαν οι παρακάτω μέθοδοι:

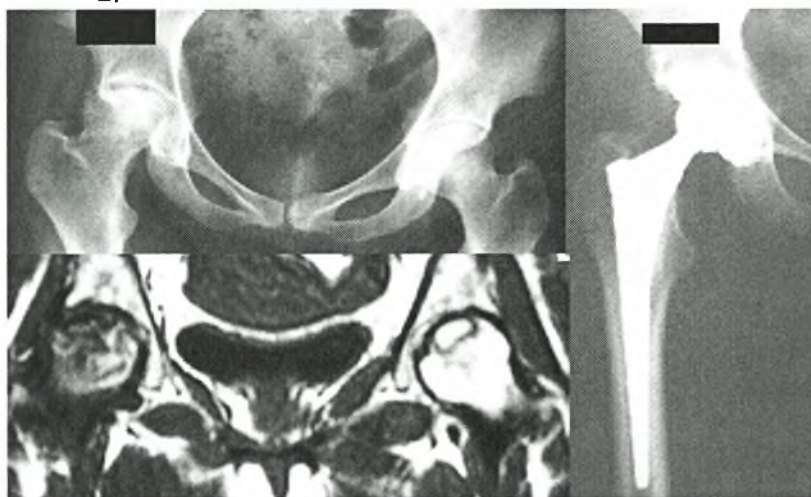
A. Μέθοδοι διατήρησης της άρθρωσης του ισχίου

1. αγγειούμενο μόσχευμα περόνης
2. αποσυμπίεση με τρυπανισμούς
3. εμφύτευση πορώδους ράβδου τανταλίου

B. Μέθοδοι αντικατάστασης της άρθρωσης του ισχίου

1. ολική αρθροπλαστική ισχίου χωρίς ορθοπαιδικό τσιμέντο, τόσο για το εμφύτευμα της κοτύλης όσο και για τη στήριξη του μηριαίου στελλειού. Για την κοτύλη χρησιμοποιήθηκε εμφύτευμα πορώδους τανταλίου στη διεπιφάνεια επαφής με το οστόν και με ενσωματωμένο πολυαιθυλενίο (metal-bone interface of a porous tantalum monoblock acetabular component). Για μηριαίο εμφύτευμα χρησιμοποιήθηκε στυλεός τιτανίου με επικάλυψη υδροξυαπατίτη (FT proxilock, double tapered cementless, titanium hydroxyapatite coated). Έχει σχεδιασμό για ενσφήνωση στη μετάφυση και σεβασμό του οστικού αποθέματος της διάφυσης (Εικ 75).

2.



Εικ. 75. Ασθενής με οστεονέκρωση ισχίου σταδίου IV κατά ARCO που αντιμετωπίστηκε με ολική αρθροπλαστική του ισχίου.

Η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού χειρισμού για την αντιμετώπιση του κάθε ασθενούς έγινε με βάση:

1. τη βαρύτητα – στάδιο της οστεονεκρωτικής βλάβης
2. την ηλικία του ασθενούς

3. τη γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς
4. την ικανότητα συμμόρφωσης του ασθενούς στο μετεγχειρητικό πρόγραμμα αποκατάστασης
5. τις μετεγχειρητικές απαιτήσεις φυσικής δραστηριότητας του ασθενούς
6. τη γνώμη του ασθενούς.

Η ταξινόμηση της βαρύτητας κάθε οστεονεκρωτικής βλάβης έγινε με βάση τον απεικονιστικό έλεγχο με ακτινογραφίες και με MRI, με τη χρησιμοποίηση της ARCO ταξινόμησης. Στην ταξινόμηση αυτή αξιολογήθηκε ο όγκος της πληροφορίας της μαγνητικής τομογραφίας σε όλα τα στάδια της νόσου (βλέπε κεφάλαιο 2.4.2). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά σε αξιολόγηση της λειτουργικότητας του ισχίου. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν:

1. το σύστημα αξιολόγησης *Harris Hip Score (HSS)*.
2. το σύστημα αξιολόγησης *Oxford Hip Score*.
3. το σύστημα αξιολόγησης του *Hospital for Special Surgery (HSS - Hip Rating System)*.

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση περιελάμβανε κλινική εξέταση και συμπλήρωση των ερωτηματολογίων κάθε έξι μήνες για τα δύο πρώτα χρόνια και στη συνέχεια παρακολούθηση ανά έτος.

Τα παραπάνω στοιχεία καθώς και το διάστημα παρακολούθησης φαίνονται αναλυτικά για κάθε ασθενή στον πίνακα 42.

Πίνακας 42. Παρουσιάζονται αναλυτικά για κάθε ασθενή η σταδιοποίηση της νόσου κατά ARCO, η θεραπευτική επιλογή για κάθε ασθενή [αγειούμενο μόσχευμα περόνης (1), αποσυμπίεση με τρυπανισμούς (2), εμφύτευση πορώδους ράβδου τανταλίου (3) ολική αρθροπλαστική (4)], το διάστημα μετεγχειρητικής παρακολούθησης και η προεγχειρητική και μετεγχειρητική (στον τελευταίο έλεγχο παρακολούθησης) αξιολόγηση της λειτουργικότητας του ισχίου. Με () επισημαίνονται τα ισχία που παρουσίασαν επιδείνωση της κλινικής εικόνας και υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική.*

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΤΑ ARCO	ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΕΚΤΑΣΗ	% ΕΠΙΨΑΝΕΙΑΣ ΚΑΘΙΣΗΣΗΣ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	ΗΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡ.	ΗΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡ.	ΟΧF ΠΡΟΕΓΧΕΙΡ.	ΟΧFΤ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡ.	ΗΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡ.	ΗΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡ.
1.	II	C	C	0	3	28	75	83	40	5	14	32
2.	II	B	C	0	3	28	72	88	29	8	32	40
3.	II	B	C	0	3	37	12	94	83	4	4	36
4.	IV				4	28	43	95	35	8	12	38
5.	III	C	C	B	1	57	25	95	73	4	16	38
6.	II	C	B	0	1	66	56	99	40	4	22	38
7.	II	C	B	0	1	28	85	99	10	0	32	40
8.	IV				4	32	43	98	30	2	16	38
9.	IV				4	32	50	99	25	0	16	40

10.	II	B	B	0	2	39	65	87	20	4	26	34
11.	III	C	C	A	1	50	65	99	40	0	26	40
12.	II	B	B	0	3	28	75	87	10	32	14	32
13.	III	B	B	A	2	55	80	78	26	10	28	30
14.	II	B	B	0	2	56	87	75	10	29	30	32
15.	III	C	C	B	4	28	52	97	65	0	10	38
16.	III	C	C	B	4	50	43	98	40	2	26	38
17.	IV				4	28	59	95	52	2	18	38
18.	IV				4	28	52	97	73	5	20	38
19.	IV				4	28	8	97	85	2	10	38
20.	II	B	B	0	2	28	43	96	56	0	18	36
21.	IV				4	48	9	94	100	2	0	38
22.	IV				4	36	10	93	100	2	0	38
23.	II	B	B	0	2	66	42	40*	77	18*	14	28*
24.	IV				4	66	80	96	25	4	24	40
25.	IV				4	36	43	97	29	0	20	40
26.	IV				4	28	36	95	67	4	16	38
27.	III	C	C	A	3	40	63	96	27	4	22	38
28.	III	C	C	A	1	48	71	100	23	2	20	40
29.	IV				4	28	30	100	56	0	10	40
30.	II	C	C	0	1	28	73	100	25	6	14	36
31.	II	C	C	0	3	28	83	95	25	5	30	40
32.	II	C	B	0	1	28	90	98	21	4	30	38
33.	IV				4	38	45	94	48	2	12	36
34.	IV				4	45	42	97	56	0	10	38
35.	II	C	B	0	3	36	43	91	40	4	16	40
36.	III	B	B	A	3	28	55	88	30	5	12	34
37.	III	C	B	B	3	28	75	90	25	4		38
38.	II	C	C	0	3	28	84	92	29	0	32	38
39.	III	C	B	C	3	28	25	99	54	2	6	40
40.	II	C	C	0	1	66	25	88	73	8	16	34
41.	III	C	C	B	4	36	45	100	65	0	10	40
42.	II	B	C	0	3	36	52	88	29	4	18	38
43.	III	C	C	C	1	36	44	93	40	4	16	40
44.	II	C	C	0	3	40	68	96	40	2	28	40
45.	II	C	B	0	1	66	75	100	15	0	26	40
46.	IV				4	28	23	92	79	5	6	34
47.	III	C	C	B	2	57	68	65	28	12	30	28
48.	III	C	C	C	4	36	50	100	55	0	12	40
49.	II	B	B	0	2	28	75	92	20	5	22	38
50.	III	B	B	A	2	28	78	75	18	20	24	28
51.	II	C	C	0	1	48	75	98	19	4	26	38
52.	II	B	B	0	2	50	72	96	29	2	32	40
53.	III	B	B	A	3	48	50	100	40	0	24	40
54.	IV				4	28	45	96	56	4	10	36
55.	III	C	C	A	1	48	36	98	54	0	18	38
56.	IV				4	28	50	98	63	0	18	40
57.	III	B	B	A	3	28	59	88	54	5	20	36
58.	III	C	C	B	4	28	50	100	58	2	10	40
59.	III	C	C	B	4	36	65	100	28	0	14	40
60.	III	C	C	B	4	36	58	98	32	0	12	40
61.	III	C	C	A	3	48	55	86	29	6	24	38
62.	III	C	C	A	3	48	29	75*	63	20	14	18

Οστεονέκρωση Μηριαίας Κεφαλής: Διάγνωση – Αιτιοπαθογένεια – Αντιμετώπιση

63.	III	C	C	C	4	36	45	97	46	2	14	40
64.	III	C	C	B	3	54	30	72*	54	10*	18	28*
65.	II	C	C	O	3	28	38	85	58	5	10	34
66.	IV				4	28	50	100	85	5	8	36
67.	II	B	B	O	2	48	75	99	20	0	34	40
68.	III	C	C	A	3	36	31	78	60	25	24	18
69.	II	C	C	O	1	36	49	99	45	0	32	40
70.	IV				4	48	50	85	69	5	14	36
71.	IV				4	28	65	94	35	0	18	38
72.	II	C	C	O	3	36	61	51*	38	50*	28	18*
73.	II	C	C	O	1	60	74	70	27	25	32	32
74.	II	C	C	O	3	36	28	90	54	4	24	40
75.	II	C	C	O	3	52	63	89	25	0	32	40
76.	IV				4	48	50	99	30	5	12	38
77.	IV				4	36	55	100	25	2	16	40
78.	III	C	C	B	4	40	45	97	30	0	14	36
79.	IV				4	28	29	96	77	2	10	38
80.	III	B	B	A	3	28	67	88	27	8	22	34
81.	III	C	C	A	1	60	73	95	23	6	22	36
82.	III	C	C	B	4	36	30	99	50	8	10	40
83.	II	C	C	O	2	36	67	95	29	6	32	36
84.	III	C	C	A	3	36	53	43*	35	71*	26	24*
85.	II	C	B	O	3	36	43	86	46	8	26	36
86.	II	B	B	O	1	28	56	98	40	0	32	38
87.	IV				4	66	40	98	45	0	24	40
88.	III	C	C	A	1	48	46	91	42	2	26	40
89.	IV				4	28	65	98	42	0	26	38
90.	II	C	B	O	1	48	52	94	29	4	32	38
91.	II	B	B	O	2	28	71	84	35	10	28	32
92.	III	C	C	B	4	36	40	98	40	4	12	40
93.	IV				4	28	45	99	35	2	16	38
94.	III	C	B	A	1	28	54	96	40	4	14	38
95.	II	C	C	O	3	28	56	88	35	8	14	32
96.	II	C	B	O	3	28	21	85	65	6	24	32
97.	II	C	C	O	3	28	22	90	64	6	24	32
98.	III	C	C	B	4	36	24	94	40	4	12	34
99.	II	C	C	O	3	56	85	99	19	4	22	38
100.	III	C	C	A	3	48	24	78	50	15	12	34
101.	IV				4	48	40	98	35	0	16	40
102.	II	C	C	O	3	28	18	97	68	2	12	36
103.	III	C	C	C	4	36	61	94	29	4	32	40
104.	II	C	B	O	1	60	54	98	30	2	14	38
105.	III	C	C	A	3	36	44	93	45	2	32	38
106.	III	B	C	A	1	60	43	95	46	4	18	38
107.	III	C	C	B	4	60	45	89	65	2	20	40
108.	IV				4	36	10	95	80	2	8	34
109.	IV				4	28	29	96	71	2	10	36
110.	II	C	B	O	1	28	55	85	35	4	12	34
111.	III	C	C	C	4	28	51	98	38	2	20	38
112.	III	C	C	B	4	28	69	99	40	0	16	38
113.	II	B	B	O	1	28	72	98	20	0	26	40
114.	II	B	B	O	2	60	65	78	20	4	34	40
115.	II	C	C	O	2	60	71	82	20	4	32	40

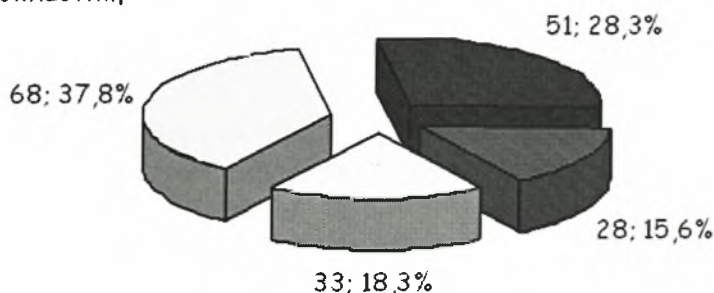
116.	IV				4	28	65	99	25	0	22	38
117.	FVFG				4	36	45	100	80	2	20	40
118.	IV				4	30	54	100	80	0	20	40
119.	III	C	C	C	4	30	60	100	40	0	16	38
120.	IV				4	28	55	100	68	2	12	40
121.	FVFG				4	36	51	100	38	2	20	38
122.	IV				4	28	50	100	38	2	20	38
123.	FVFG				4	28	47	100	89	65	2	20
124.	IV				4	28	54	100	35	4	12	34
Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με μόσχευμα αγγειομένης περόνης πριν την έναρξη της μελέτης												
125.	III	C	C	B	1	96	72	60*	-	-	-	-
126.	II	C	C	C	1	72	75	95	-	-	-	-
127.	III	C	C	B	1	144	70	91	-	-	-	-
128.	II	C	C	O	1	144	65	95	-	-	-	-
129.	III	B	B	B	1	84	70	100	-	-	-	-
130.	III	B	B	B	1	180	65	61*	-	-	-	-
131.	II	B	C	O	1	132	60	68*	-	-	-	-
132.	III	B	B	B	1	132	55	51*	-	-	-	-
133.	II	B	C	O	1	108	70	95	-	-	-	-
134.	III	C	C	B	1	108	60	80	-	-	-	-
135.	III	B	B	B	1	120	65	85	-	-	-	-
136.	III	C	C	B	1	84	55	65*	-	-	-	-
137.	II	B	B	O	1	108	65	88	-	-	-	-
138.	III	C	C	B	1	90	70	78	-	-	-	-
139.	II	C	C	O	1	84	65	85	-	-	-	-
140.	II	B	B	O	1	96	75	88	-	-	-	-
141.	III	B	B	B	1	84	70	95	-	-	-	-
142.	III	C	C	B	1	84	70	60*	-	-	-	-
143.	II	B	B	O	1	84	78	95	-	-	-	-
144.	III	C	C	C	1	72	56	60*	-	-	-	-
145.	III	C	C	A	1	96	70	95	-	-	-	-
146.	II	B	B	O	1	72	75	95	-	-	-	-
147.	II	C	C	O	1	84	65	92	-	-	-	-
148.	II	B	B	O	1	120	75	85	-	-	-	-
149.	III	B	B	B	1	132	72	82	-	-	-	-
150.	II	C	B	O	1	108	65	60*	-	-	-	-
151.	II	C	C	O	1	72	70	98	-	-	-	-
152.	III	C	C	B	1	84	75	98	-	-	-	-
Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ολική αρθροπλαστική ισχίου πριν την έναρξη της μελέτης												
153.	IV				4	108	54	100	-	-	-	-
154.	IV				4	96	49	100	-	-	-	-
155.	IV				4	72	47	98	-	-	-	-
156.	IV				4	96	40	100	-	-	-	-
157.	III	C	C	C	4	72	40	100	-	-	-	-
158.	IV				4	72	52	97	-	-	-	-
159.	FVFG				4	72	47	98	-	-	-	-
160.	FVFG				4	72	43	100	-	-	-	-
161.	IV				4	72	47	100	-	-	-	-
162.	IV				4	72	37	97	-	-	-	-
163.	IV				4	72	45	100	-	-	-	-
164.	IV				4	84	60	97	-	-	-	-

165.	IV				4	72	53	95	-	-	-	-
166.	IV				4	72	35	100	-	-	-	-
Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τρυπανισμούς τις νεκρωτικές βλάβης του ισχίου πριν την έναρξη της μελέτης												
167.	II	B	A	0	2	72	65	96	-	-	-	-
168.	II	A	A	0	2	72	70	100	-	-	-	-
169.	II	B	B	0	2	72	63	55*	-	-	-	-
170.	II	B	A	0	2	80	70	90	-	-	-	-
171.	II	A	A	0	2	80	65	95	-	-	-	-
172.	II	B	B	0	2	80	75	88	-	-	-	-
173.	II	B	B	0	2	72	68	90	-	-	-	-
174.	II	B	A	0	2	86	60	97	-	-	-	-
175.	II	B	B	0	2	72	55	48*	-	-	-	-
176.	II	B	A	0	2	72	70	87	-	-	-	-
177.	II	B	A	0	2	72	75	95	-	-	-	-
178.	II	B	B	0	2	72	48	100	-	-	-	-
179.	II	A	A	0	2	80	46	92	-	-	-	-
180.	II	B	B	0	2	80	54	96	-	-	-	-

2.4.8.1. Αποτελέσματα

Οι ασθενείς ανάλογα με την θεραπευτική επιλογή που χρησιμοποιήθηκε χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες (Εικ. 76).

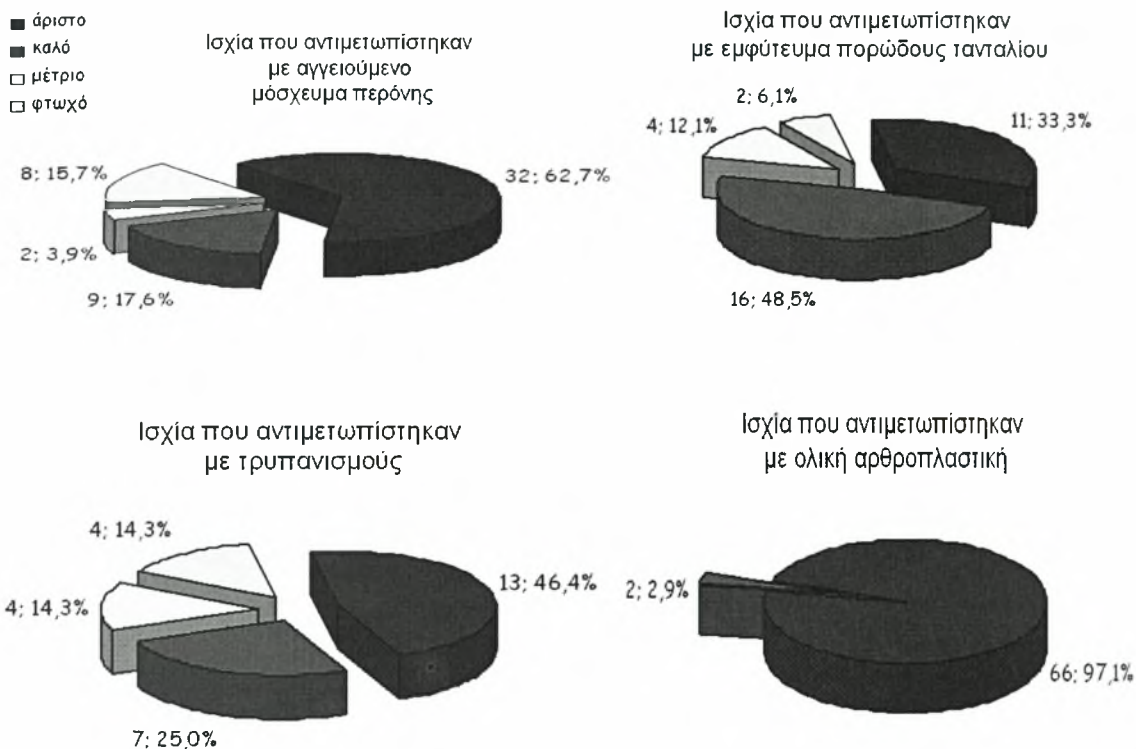
- Αγγειούμενο μόσχευμα περόνης
- Αποσυμπίεση με τρυπανισμούς
- Εμφύτευμα πορώδους ράβδου τανταλίου
- Ολική αρθροπλαστική



Εικ 76. Η κατανομή των ασθενών σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με τον τρόπο αντιμετώπισης της κάθε οστεονεκρωτικής βλάβης.

Η ομάδα των ισχίων (N=51) που αντιμετωπίστηκε με αγγειούμενο μόσχευμα περόνης, σημείωσε χρονικό διάστημα παρακολούθησης κατά μέσο όρο 77 μήνες (± 36 με διακύμανση 28 - 180 μήνες). Προεγχειρητικά ο μέσος όρος του HHS ήταν 63,6 ($\pm 13,4$). Κατά τον τελευταίο έλεγχο παρακολούθησης ο μέσος όρος του HHS ήταν 88,9 ($\pm 13,6$). Τα αποτελέσματα κρίθηκαν καλά και άριστα στο 79,8% των ισχίων και μέτρια ή φτωχά στο 20,2% των ισχίων (Εικ. 77). Από τα ισχία αυτά 8 (15,7%) οδηγήθηκαν σε αναθεώρηση με ολική αρθροπλαστική. Ο μέσος όρος του χρόνου που απαιτήθηκε αναθεώρηση ήταν 111 μήνες (84-180). Το στάδιο της νόσου, κατά ARCO, στα ισχία αυτά κατά την αρχική αντιμετώπιση ήταν: IICB (N=1), IIBC (N=1), IIIBBB (N=2) IIICCB

(N=3) και IIICCC (N=1). Σε τέσσερις (7,8%) από τους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε ρίκνωση του μακρού καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου, λόγω της λήψης του μοσχεύματος αγγειομένης περόνης. Σε έναν ασθενή η ρίκνωση χρειάστηκε να αντιμετωπιστεί χειρουργικά.



Εικ. 77. μετεγχειρητική αξιολόγηση των τεσσάρων θεραπευτικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν στο σύνολο των ασθενών με κριτήριο το HSS κατά την τελευταία επίσκεψη παρακολούθησης

Τα 28 ισχία που αντιμετωπίστηκαν με αποσυμπίεση του μυελού με τρυπανισμούς σημείωσαν διάστημα παρακολούθησης κατά μέσο όρο 60,7 μήνες (+18,5 με διακύμανση 28 - 86 μήνες). Προεγχειρητικά ο μέσος όρος του HHS ήταν 65,8 (+11,2) ενώ κατά τον τελευταίο έλεγχο παρακολούθησης ήταν 84,6 (+15,6). Τα αποτελέσματα κρίθηκαν άριστα και καλά στο 71,4% των ισχίων (Εικ. 77). Από τα ισχία που σημείωσαν μέτρια και φτωχά αποτελέσματα (28,6%) τρία (10,7%) οδηγήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική. Ο μέσος όρος του χρόνου που απαιτήθηκε αναθεώρηση ήταν 70 μήνες (66-72). Τα τρία ισχία στα οποία απαιτήθηκε αναθεώρηση ήταν σταδίου IIBB ARCO κατά την αρχική αντιμετώπιση. Στους υπόλοιπους ασθενείς η βλάβη παρέμεινε σταθερή ή παρουσίασε μικρή επιδείνωση.

Τα 33 ισχία (18,3%) που αντιμετωπίστηκαν με εμφύτευμα ράβδου πορώδους τανταλίου σημείωσαν χρονικό διάστημα παρακολούθησης 34,6 μήνες κατά μέσο όρο (+10,6 με διακύμανση 28 - 66 μήνες). Προεγχειρητικά ο μέσος όρος του HHS ήταν 50,27 (+21,2) ενώ μετεγχειρητικά 86,3 (+12,2). Τα αποτελέσματα κρίθηκαν καλά και άριστα σε ποσοστό 81,8% και μέτρια ή φτωχά στο 18,2% (Εικ. 77). Από τα ισχία αυτά 4 (12,1%) παρουσίασαν σοβαρή επιδείνωση και οδηγήθηκαν σε αναθεώρηση με ολική αρθροπλαστική (Εικ 78). Ο μέσος χρόνος που μεσολάβησε από την αρχική αντιμετώπιση

ως την αναθεώρηση ήταν 43,5 μήνες (37 - 54). Το στάδιο της νόσου, κατά ARCO, στα ισχία αυτά κατά την αρχική αντιμετώπιση ήταν: IICC N=1, IIICCA N=2 και IIIICCB N=1.

Τέλος, στα 68 ισχία (37,8%) που αντιμετωπίστηκαν με ολική αρθροπλαστική της άρθρωσης, σημειώθηκε μέσος όρος παρακολούθησης 44 μήνες (+20,5 με διακύμανση 28 - 108 μήνες). Προεγχειρητικά ο μέσος όρος του HHS ήταν 45,6 (+13,8) ενώ μετεγχειρητικά 97,2 (+2,8). Τα αποτελέσματα κρίθηκαν καλά και άριστα στο 100% των ισχίων. Σε δέκα από τα ισχία αυτά (14,7%) είχε προηγηθεί άλλη επέμβαση (τοποθέτηση αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης σε 5, κοχλίωση για αντιμετώπιση υποκεφαλικού κατάγματος σε 3 και τοποθέτηση ράβδου τανταλίου σε 2). Από τους ασθενείς αυτούς ένας (1,5%) παρουσίασε φλεβοθρόμβωση και 4 (5,9%) παρουσίασαν εξάρθραμα επί της ολικής αρθροπλαστικής. Από αυτά αντιμετωπίστηκαν 2 με κλειστή ανάταξη, ένα με ανοιχτή και ένα οδηγήθηκε σε αναθεώρηση.

Στη συνέχεια αξιολογήθηκαν μεμονωμένα τα 124 ισχία (68,9%) που μελετήθηκαν προοπτικά. Στα ισχία αυτά ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 40 μήνες (SD \pm 12,6 με μια διακύμανση από 28 - 66 μήνες). Κατόπιν έγινε αξιολόγηση της θεραπευτικής παρέμβασης, συγκρίνοντας την προεγχειρητική επίδοση (σε ότι αφορά τη λειτουργικότητα) του πάσχοντος ισχίου με εκείνη που σημειώθηκε κατά τον τελευταίο μετεγχειρητικό έλεγχο (με τις τρεις μεθόδους αξιολόγησης HHS, Oxford test και HSS score). Σε κάθε περίπτωση η θεραπευτική παρέμβαση κρίθηκε επιτυχής καθώς η μετεγχειρητική βελτίωση της λειτουργικότητας του ισχίου παρουσίαζε στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε σχέση με τις προεγχειρητικές επιδόσεις (Πίν. 43)

Κατά το χρονικό αυτό διάστημα, της μεσοπρόθεσμης παρακολούθησης (Μ.Ο. 40 μήνες), οδηγήθηκαν σε αναθεώρηση με ολική αρθροπλαστική ένας ασθενής που αντιμετωπίστηκε με τρυπανισμούς και 4 που αντιμετωπίστηκαν με εμφύτευμα ράβδου τανταλίου.

Ακολούθως, έγινε έλεγχος των πληθυσμών των τεσσάρων ομάδων προκειμένου να ελεγχθεί η ύπαρξη ή όχι διαφορών ανάμεσά τους, με σκοπό να γίνουν συγκρίσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών επιλογών. Ο έλεγχος αυτός περιελάμβανε την ηλικία των ασθενών, το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, το στάδιο της νόσου κατά ARCO και την προεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργικότητας του ισχίου (HHS, Oxford test και HSS score).

Πίνακας 43. Η αξιολόγηση των Θεραπευτικών Χειρισμών ανάλογα με τη μέθοδο Θεραπείας που επιλέχθηκε στους ασθενείς που μελετήθηκαν προοπτικά.

	ΑΓΓΕΙΟΥΜΕΝΟ ΜΟΣΧΕΥΜΑ ΠΕΡΟΝΗΣ (N=23)	ΑΠΟΣΥΜΠΙΕΣΗ ΜΕ ΤΡΥΠΑΝΙΣΜΟΥΣ (N=14)	ΕΜΦΥΤΕΥΜΑ ΠΟΡΩΔΟΥΣ ΡΑΒΔΟΥ ΤΑΝΤΑΛΙΟΥ (N=33)	ΟΛΙΚΗ ΑΡΘΡΟΠΛΑΣΤΙΚΗ ΙΣΧΙΟΥ (N=54)
ΗΛΙΚΙΑ	32,4 ± 11,1	34,3 ± 11,1	35,5 ± 9,7	41,9 ± 11,2
ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	44,6 ± 14,97	42,7 ± 14	34,6 ± 10,6	34,2 ± 10,7
ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΤΑ ARCO	II=14	II=11	II=19	III=16
	III=9	III=3	III=14	IV=30
	II=3	II=11	II=8	III=16
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	III=20	III=3	III=25	
ΕΚΤΑΣΗ	II=10	II=11	II=10	III=16
	III=13	III=3	III=23	
	I=7	I=2	I=11	II=12
% ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΚΑΘΙΖΗΣΗΣ	II=1	II=1	II=2	III=4
	III=1		III=1	
HHS ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	58,6 ± 17,6	70,14 ± 10	50,3 ± 21,2	44,2 ± 16
HHS ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	95,04 ± 6,7	81,5 ± 15	86,3 ± 12,2	96,7 ± 3
		p=0,048*	p=0,000*	p=0,000*
OXFORD HIP TEST	35,2% ± 16,3	26,5% ± 11,4	42,1 % ± 16,6	51,2% ± 20,7
ΗΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ				
OXFORD HIP TEST	3,7% ± 5,1	13% ± 20	10,1% ± 14,9	2,1% ± 2,1
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ				
HSS ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	22,6 ± 6,7	27,7 ± 5,4	20,6 ± 7,7	14,4 ± 6,3
HSS ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	37,9 ± 2,2	33,4 ± 7,1	34,3 ± 6,4	38,3 ± 1,8
		p=0,000*	p=0,000*	p=0,000*

*Wilcoxon test

Η ομάδα που αντιμετωπίστηκε με αγγειούμενο μόσχευμα περόνης και εκείνη στην οποία χρησιμοποιήθηκε το εμφύτευμα της ράβδου τανταλίου παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με την ομάδα που αντιμετωπίστηκε με αποσυμπίεση με τρυπανισμούς και εκείνη που αντιμετωπίστηκε με ολική αρθροπλαστική. Για το λόγο αυτό οποιαδήποτε σύγκριση δεν ήταν εφικτή. Όμως, από την σύγκριση των δύο ομάδων μεταξύ τους (της ομάδας που χρησιμοποιήθηκε αγγειούμενο μόσχευμα περόνης και εκείνης που αντιμετωπίστηκε με ράβδο τανταλίου) δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά (Πίν. 44). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι δύο πληθυσμοί παρουσιάζουν ομοιότητες ως προς την ηλικία, το στάδιο της νόσου, και την προεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργικότητας του ισχίου. Έτσι η μεταξύ τους σύγκριση ως προς την έκβαση μετά τους δύο αυτούς θεραπευτικούς χειρισμούς, είναι εφικτή και στατιστικώς άρτια. Από τη σύγκριση της μετεγχειρητικής λειτουργικότητας του ισχίου προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα υπέρ της αντιμετώπισης με αγγειούμενο μόσχευμα περόνης (Πίν 44). Η διαφορά αφορά και τις τρεις κλίμακες αξιολόγησης του ισχίου που χρησιμοποιήθηκαν (Πίν 44)

Πίνακας 44. Η σύγκριση της αποτελεσματικότητας δύο διαφορετικών θεραπευτικών επιλογών: της χρήσης αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης και της εμφύτευσης πορώδους ράβδου τανταλίου.

	ΑΓΓΕΙΟΥΜΕΝΟ ΜΟΣΧΕΥΜΑ ΠΕΡΟΝΗΣ	ΕΜΦΥΤΕΥΜΑ ΠΟΡΩΔΟΥΣ ΡΑΒΔΟΥ ΤΑΝΤΑΛΙΟΥ	p=
ΗΛΙΚΙΑ	32,4 ± 11,1	35,5 ± 9,75	0,342**
ΔΙΑΣΤΗΜΑ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ	43,6 ± 14,97	33,6 ± 10,6	0,012*
ΣΤΑΔΙΟ ΚΑΤΑ ARCO	II=14 III=9	II=19 III=14	0,741*
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	B=3 C=20	B=8 C=25	0,260*
ΕΚΤΑΣΗ	B=10 C=13	B=10 C=23	0,284*
% ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΚΑΘΙΣΗΣΗΣ	A=7 B=1 C=1	A=11 B=2 C=1	0,992*
HHS ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	58,6 ± 17,6	50,3 ± 21,2	0,174*
HHS ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	95,04 ± 6,7	86,3 ± 12,2	0,000*
OXFORD HIP TEST ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	35,2% ± 16,3	42,1 % ± 16,6	0,118*
OXFORD HIP TEST ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	3,7% ± 5,1	10,1%± 14,9	0,005*
HSS ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	22,6 ± 6,7	20,6 ± 7,7	0,320*
HSS ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ	37,9 ± 2,2	34,3 ± 6,4	0,025*

* Mann Witney U Test

** T Test

2.4.8.2. Συζήτηση

Οι θεραπευτικές επιλογές που εφαρμόζονται στην παρούσα μελέτη χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) στις επεμβάσεις διάσωσης της μηριαίας κεφαλής (αποσυμπίεση με τρυπανισμούς, χρήση αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης και χρήση εμφυτεύματος πορώδους ράβδου τανταλίου) και β) στις επεμβάσεις αντικατάστασης της άρθρωσης (ολική αρθροπλαστική ισχίου).

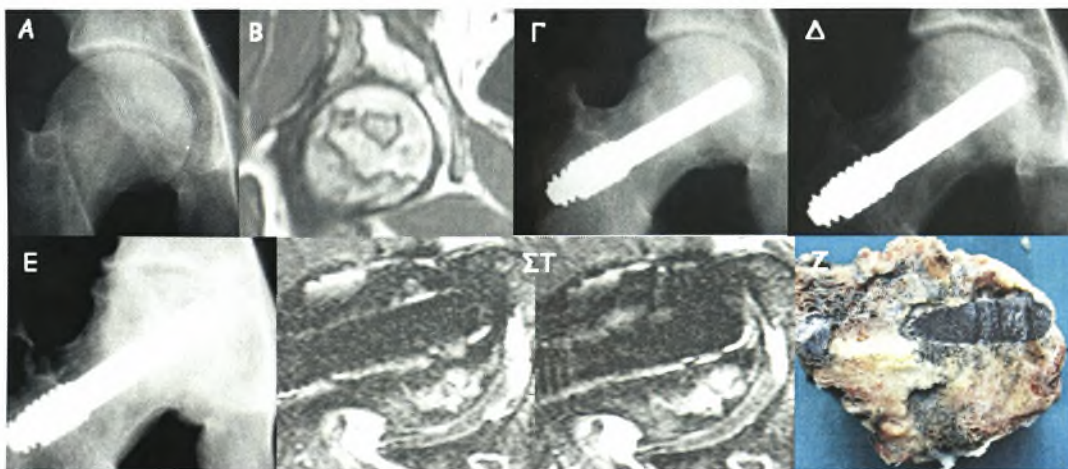
Η αξιολόγηση της προεγχειρητικής και της μετεγχειρητικής λειτουργικότητας του ισχίου έγινε με μια κλίμακα που λαμβάνει υπόψη τα ευρήματα από την κλινική εξέταση του θεράποντος ιατρού (HHS) και με δύο κλίμακες (Oxford hip score και HSS hip rating System) που η αξιολόγηση της λειτουργικότητας γίνεται από τον ίδιο τον ασθενή (Kalairajah 2005, Wylde 2005, Peterson 2004). Η κλίμακα αξιολόγησης HSS ελέγχει τη δυσκολία που αντιμετωπίζει ο ασθενής στις κινητικές του δραστηριότητες εξαιτίας του πάσχοντος ισχίου (Johanson 1992). Επιπλέον το σύστημα αξιολόγησης Oxford hip score μελετά τα ενοχλήματα από την παθολογία του ισχίου, και το ποσοστό ανικανότητας, που προκύπτει, στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς κατά το χρονικό διάστημα του τελευταίου μηνός (Gosens 2005, McMurray 1999). Η χρήση του HHS hip rating system και Oxford hip score έγινε με σκοπό την πιο αντικειμενική αντιμετώπιση της έκβασης. Με τον τρόπο αυτό εξαλείφεται ο υποκειμενικός παράγοντας του γιατρού - αξιολογητή που ταυτόχρονα ανήκει και στη θεραπευτική ομάδα οπότε είναι πιθανό να εκτιμά με ιδιαίτερη εύνοια (ακούσια) τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα μιας συγκεκριμένης θεραπευτικής επιλογής.

Έτσι, οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τοποθέτηση αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης στην οστεονεκρωτική περιοχή, παρουσίασαν βραχυπρόθεσμα μετεγχειρητικά αποτελέσματα που κρίνονται άριστα και καλά σύμφωνα με το HHS σε ποσοστό 95,6%. Σύμφωνα με την εκτίμηση των ασθενών το 100% των ισχίων παρουσίαζε άριστη μετεγχειρητική λειτουργικότητα σύμφωνα με την κλίμακα HSS, και το 95,6% παρουσίαζε ανικανότητα στις καθημερινές του δραστηριότητες <10%. Κανένας από τους ασθενείς δε χρειάστηκε να υποβληθεί σε ολική αρθροπλαστική του ισχίου κατά το μέσο χρονικό διάστημα της μεσοπρόθεσμης παρακολούθησης των 44,6 μηνών. Οι οκτώ αναθεωρήσεις, σε ολική αρθροπλαστική που καταγράφηκαν στον πληθυσμό αυτό, σημειώθηκαν αρκετά όψιμα, μεταξύ του έβδομου και του δέκατου πέμπτου έτους της μετεγχειρητικής παρακολούθησης (Μ.Ο. 111 μήνες). Τα αποτελέσματα είναι αυτά σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (Urbaniak 1995, Soucacos, Malizos 2001). Η μέθοδος αυτή, θεωρείται η πλέον βιολογική για την αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης, καθώς σέβεται το οστικό απόθεμα και δεν επηρεάζει τις ανατομικές σχέσεις της περιοχής του ισχίου. Έτσι δε δημιουργεί τεχνικά προβλήματα στην πιθανή περίπτωση που θα παρουσιαστεί επιδείνωση της νόσου και θα είναι αναγκαία η ολική αρθροπλαστική του ισχίου.

Σχετικά με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αποσυμπίεση του μυελού με τρυπανισμούς, οι περισσότεροι παρουσίασαν βελτίωση στην αξιολόγηση της λειτουργικότητας του ισχίου μετεγχειρητικά. Καλά και άριστα αποτελέσματα, με βάση το HHS, παρουσιάστηκαν στο 71,4% των ισχίων. Τα αποτελέσματα συμφωνούν με εκείνα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία αν λάβει κανείς υπόψη ότι πρόκειται για ασθενείς σταδίου II κατά ARCO (Lieberman 2004, Mont 2004). Τα μεσοπρόθεσμα αποτελέσματα στις δύο άλλες κλίμακες αξιολόγησης εμφανίζουν το 93% των ισχίων με

καλά και άριστα για την κλίμακα αξιολόγησης HSS και το 71,4% να παρουσίαζαν ποσοστό ανικανότητας <10% στις καθημερινές δραστηριότητες κατά τον τελευταίο μήνα, σύμφωνα με το Oxford hip score. Η θεραπευτική αυτή επιλογή κρίνεται αποτελεσματική για μικρές βλάβες σταδίου II κατά ARCO. Θεωρείται παρέμβαση ελάχιστης επεμβατικότητας, δεν παρατηρήθηκε καμιά επιπλοκή σε κανέναν από τους ασθενείς, και παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να εφαρμοστεί σαν χειρουργική επέμβαση ημερήσιας νοσηλείας.

Οι ασθενείς της ομάδας που αντιμετωπίστηκαν με εμφύτευση πορώδους ράβδου τανταλίου παρουσίασαν συνολικά βελτίωση στη λειτουργικότητα του ισχίου μετεγχειρητικά παρουσιάζοντας στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με τις προεγχειρητικές τιμές (Πίν. 43). Σύμφωνα με την αξιολόγηση με την κλίμακα HSS το αποτέλεσμα ήταν άριστο σε 14 ισχία και καλό σε 13 (επιτυχία στο 81,8%). Κατά την εκτίμηση των ασθενών τα αποτελέσματα ήταν άριστα και καλά στο 87,8% των ισχίων σύμφωνα με την κλίμακα HSS, ενώ ποσοστό ανικανότητας <10% παρουσίαζε το 81,8% των ισχίων σύμφωνα με το Oxford hip score. Στην ομάδα αυτή κανένας ασθενής δεν παρουσίασε διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές, επιπλοκές, ενώ έξι (18,2%) παρουσίασαν επιδείνωση του σταδίου της νόσου και της λειτουργικότητας και τέσσερις από αυτούς (12,2%) υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική (Εικ. 78). Το ποσοστό επιβίωσης των ισχίων που αντιμετωπίστηκαν με την παρούσα μέθοδο φτάνει το 87,7% σε ένα μέσο όρο παρακολούθησης 34,6 μήνες. Στη μοναδική αναφορά που υπάρχει στη βιβλιογραφία για τη χρήση εμφυτεύματος ράβδου τανταλίου η επιβίωση στην τριετία υπολογίζεται βάση της καμπύλης Kaplan - Meier στο 72,5% (Tsao 2005). Η τοποθέτηση ράβδου τανταλίου στην οστεονεκρωτική βλάβη αποτελεί θεραπευτική μέθοδο μικρής διεγχειρητικής επιβάρυνσης (χειρουργικός χρόνος μικρότερος της μια ώρας), ενώ λόγω της εξαιρετικά πορώδους σύστασης του εμφυτεύματος η αποσυμπίεση είναι ικανοποιητική και η ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα είναι συνήθως άμεση.



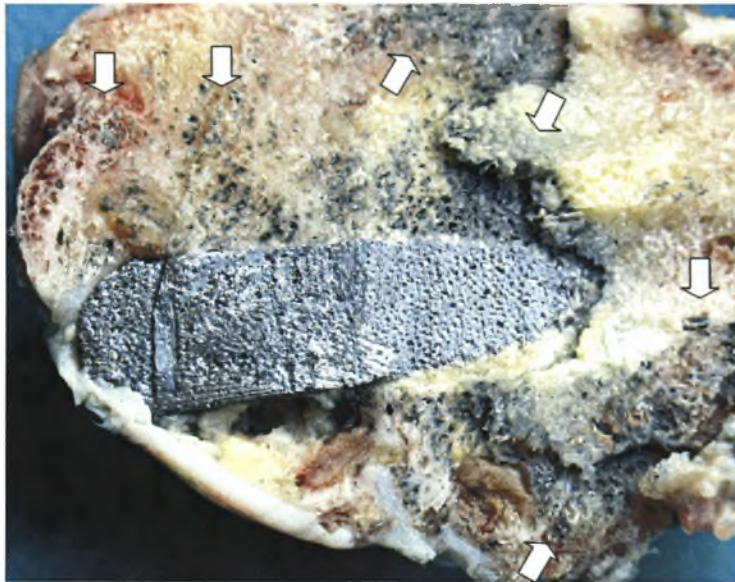
Εικ 78. ασθενής 27 ετών με οστεονέκρωση σταδίου II.C.C όπως παρουσιάζεται η βλάβη στην προεγχειρητική απεικόνιση (A,B). Στη συνέχεια απεικονίζεται μετεγχειρητικά η βλάβη με απλή προσθιοπίσθια ακτινογραφία σε ένα μήνα (Γ), έξι μήνες (Δ) και 37 μήνες (E) πριν την αντικατάσταση του ισχίου. Στο ίδιο χρονικό διάστημα απεικόνιση της βλάβης με μαγνητική τομογραφία (ακολουθία fat-suppressed T1-w με I.V. χορήγηση σκιαγραφικού) (ΣΤ). Αξιοσημείωτη είναι η σχεδόν παθολογοανατομική παρουσίαση των

αλλοιώσεων στην μαγνητική τομογραφία όταν οι εικόνες της (ΣΤ), συγκριθούν με το μακροσκοπικό παρασκεύασμα μετά την αφαίρεση και διατομή της μηριαίας κεφαλής (Ζ).

Τέλος οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου παρουσίασαν μετεγχειρητικά αποτελέσματα, τόσο μεσοπρόθεσμα, όσο και μακροπρόθεσμα, που σύμφωνα με όλες τις χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης θεωρούνται άριστα και καλά στο σύνολο των ασθενών (100%). Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία (Kim 2003, Xenakis 2001, Hartley 2000). Παρά τα θεαματικά αποτελέσματα της μεθόδου αυτής σε ότι αφορά τη μετεγχειρητική λειτουργικότητα της άρθρωσης, πρέπει κανείς να λάβει σοβαρά υπόψη ότι πρόκειται για επέμβαση αντικατάστασης της άρθρωσης, η οποία θυσιάζει το οστικό απόθεμα της περιοχής. Επίσης πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι πρόκειται για άτομα νεαρής ηλικίας (Μ.Ο. 41,9 ±11,2), συνεπώς δραστήρια και ενεργά τα οποία με πολύ μεγάλη πιθανότητα θα χρειαστούν στο μέλλον τουλάχιστον μία και κάποια από αυτά και δύο ή περισσότερες αναθεωρήσεις της τεχνητής άρθρωσης. Συνεπώς αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή που θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα προχωρημένα στάδια της νόσου, όταν καμία από τις θεραπείες διάσωσης της μηριαίας κεφαλής δεν έχει πλέον θέση.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σύγκριση ανάμεσα στις μεθόδους αντιμετώπισης της οστεονέκρωσης με χρήση αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης και με εμφύτευση πορώδους ράβδου τανταλίου. Από την ενδελεχή ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μια τέτοια σύγκριση γίνεται για πρώτη φορά. Οι δύο ομάδες θεωρούνται άμεσα συγκρίσιμες εφόσον δεν παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ηλικία, στο στάδιο της νόσου και στην προεγχειρητική εκτίμηση της λειτουργικότητας του ισχίου (Πίν. 44). Ωστόσο, η έκβαση των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με αγγειούμενο μόσχευμα περόνης πλεονεκτεί, παρουσιάζοντας στατιστικώς σημαντική διαφορά σε κάθε μία από τις χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης, της θεραπευτικής παρέμβασης, σε σχέση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με εμφύτευση ράβδου τανταλίου. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το χρονικό διάστημα παρακολούθησης το οποίο είναι στατιστικώς σημαντικά μικρότερο στην ομάδα που αντιμετωπίστηκε με εμφύτευμα ράβδου τανταλίου (33,6 ± 10,6 μήνες σε σχέση με 43,6 ± 14,97 για την ομάδα του αγγειούμενου μοσχεύματος περόνης $p=0,012$). Το γεγονός αυτό ευνοεί στατιστικά τη θεραπευτική επιλογή της ράβδου τανταλίου δεδομένου ότι είναι πιθανό με την πάροδο του χρόνου το ποσοστό επιβίωσης των ισχίων της ομάδας αυτής να ακολουθήσει μια φθίνουσα πορεία αυξάνοντας ακόμα περισσότερο τη διαφορά στην έκβαση ανάμεσα στις δύο ομάδες (Tsao 2005).

Παρόλα αυτά όμως, πρέπει να αναφερθεί ότι η χρήση μοσχεύματος αγγειούμενης περόνης αποτελεί μέθοδο ιδιαίτερη απαιτητική χειρουργικά, που σε σύγκριση με τη χρήση εμφυτεύματος ράβδου τανταλίου παρουσιάζει μεγαλύτερη διεγχειρητική επιβάρυνση (χειρουργικός χρόνος 2,5-3 ώρες) και μεγαλύτερη μετεγχειρητική νοσηρότητα. Από την άλλη πλευρά η χρήση του εμφυτεύματος τανταλίου παρουσίασε δυσκολία κατά την οστεοτομία του αυχένα στη διαδικασία μετατροπής της σε ολική αρθροπλαστική, στα ισχία που παρουσίασαν επιδείνωση, με την απελευθέρωση πολύ μεγάλου ποσού ρινισμάτων του μετάλλου στο γύρω περιβάλλον με άγνωστη μακροχρόνια συμπεριφορά και επίδραση στην επιβίωση της ολικής αρθροπλαστικής (Εικ. 79).



Εικ. 79. Απεικόνιση των ρινισμάτων τα-νταλίου που δια-σπείρονται (βέλη) στο περιβάλλον κα-τά τη διατομή της ράβδου.

Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι στην αντιμετώπιση της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής το αγγειούμενο μόσχευμα περόνης αποτελεί την πλέον βιολογική μέθοδο, της οποίας τόσο τα μεσοπρόθεσμα όσο και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα κρίνονται επιτυχή. Η χρήση της μεθόδου, σε αντίθεση με τις άλλες θεραπευτικές επιλογές διάσωσης της μηριαίας κεφαλής (βλέπε κεφάλαιο 1.2.8.1) σέβεται το οστικό απόθεμα και την ανατομία της περιοχής, χωρίς να δημιουργεί τεχνικά προβλήματα στις πιθανές μελλοντικές επεμβάσεις αντικατάστασης της άρθρωσης του ισχίου. Ωστόσο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης θα ήταν χρήσιμος για την διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων.

2.4.9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η αξιοποίηση της πληροφορίας της MRI αναφορικά με την περιγραφή της βλάβης (έκταση, εντόπιση, % καθίζησης) κρίνεται σκόπιμη, σε όλα τα στάδια της νόσου. Ιδιαίτερη σημασία έχει στο στάδιο III κατά ARCO όπου βελτιώνει ουσιαστικά τις πολύ χαμηλές επιδόσεις των απλών ακτινογραφιών στη διάγνωση της απώλειας της σφαιρικότητας τα μηριαίας κεφαλής. Μάλιστα η χρήση της πληροφορίας αυτής μπορεί να γίνει σε όλα τα ως τώρα χρησιμοποιούμενα συστήματα ταξινόμησης της. Τέλος λαμβάνοντας υπόψη ότι η MRI αποτελεί τμήμα της διερεύνησης ενός ασθενούς με υποψία οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής, δεν προστίθεται επιπλέον κόστος ή καθυστέρηση στην προεγχειρητική εκτίμηση.
- Η καθυστέρηση από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση ή την παραπομπή για αντιμετώπιση στη δευτεροπαθή οστεονέκρωση, ήταν τόσο μεγαλύτερη όσο βαρύτερο ήταν το στάδιο της υποκείμενης νόσου κατά ASA, με διαφορές που παρουσίαζαν στατιστική σημαντικότητα ($p=0,01$). Το γεγονός αυτό εξηγείται από την ενασχόληση του ασθενούς και των γιατρών (που έχουν χαμηλή υποψία για την πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης του ισχίου) με την κρίσιμη για τη ζωή του βασική νόσο.
- Το στάδιο της οστεονέκρωσης του ισχίου κατά τη διάγνωση ή την παραπομπή για θεραπευτική αντιμετώπιση ήταν τόσο βαρύτερο όσο πιο σοβαρή ήταν η υποκείμενη νόσος από τη οποία έπασχε ο ασθενής, παρουσιάζοντας στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,03$)
- Η ορθοπαιδική κοινότητα οφείλει να διαφωτίσει και να ευαισθητοποιήσει τους γιατρούς όλων των άλλων ειδικοτήτων, ώστε να επιτυγχάνεται η όσο το δυνατό ταχύτερη διάγνωση της οστεονέκρωσης και η παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο αντιμετώπισης, προς όφελος του ασθενούς.
- Στην διερεύνηση πολλαπλών συμπτωματικών οστεονεκρωτικών βλαβών οι απλές ακτινογραφίες σημείωσαν ευαισθησία 62,5% ειδικότητα 100%, θετική προγνωστική αξία 100% και αρνητική προγνωστική αξία μόνο 8,06%. Έτσι λοιπόν επί αρνητικής απλής ακτινογραφίας μιας επώδυνης περιοχής, ο έλεγχος πρέπει πάντοτε να συνεχίζεται με MRI. Ωστόσο, για τους ασθενείς με υποκείμενη νόσο σταδίου 4 και 5 κατά ASA προτείνεται ο έλεγχος μιας επώδυνης περιοχής του σκελετού να γίνεται εξαρχής με MRI.
- Η ύπαρξη οστεονέκρωσης με πολλαπλές συμπτωματικές εντοπίσεις, στον πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση, έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου που υπήρχε σε κάθε ασθενή ($p=0,000$), με τη χρήση καπνού ($p=0,01$) και την παρουσία αμφοτερόπλευρης βλάβης στα ισχία ($p=0,03$), ενώ σημαντική τάση συσχέτισης παρουσιάστηκε με τη ποσότητα καπνίσματος και τη χρήση οινοπνεύματος ($p=0,06$).

- Στους ασθενείς με δευτεροπαθή οστεονέκρωση η εμφάνιση πολλαπλών εντοπίσεων στο σκελετό παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό παραγόντων κινδύνου ($p=0,000$), τη χρήση καπνού ($p=0,001$) εμφανίζοντας ένα δόσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα με την ποσότητα καπνίσματος ($p=0,05$)
- Ο αριθμός των συμπτωματικών οστεονεκρωτικών βλαβών στο πληθυσμό με μη τραυματική οστεονέκρωση, παρουσιάζει υψηλό βαθμό συσχέτισης με την παρουσία αφοτερόπλευρης οστεονέκρωσης των ισχίων ($p=0,04$), με το συνολικό αριθμό παραγόντων κινδύνου που καταγράφηκε σε κάθε ασθενή ($p=0,000$) και με τη χρήση καπνού ($p=0,004$).
- Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με οστεονέκρωση φέρει τουλάχιστο έναν κληρονομούμενο παράγοντα που προκαλεί διαταραχή στο πηκτικό μηχανισμό. Ιδιαίτερα στους ασθενείς με ιδιοπαθή οστεονέκρωση παρουσιάζεται τουλάχιστον μία μετάλλαξη στους παράγοντες του πηκτικού μηχανισμού σε ποσοστό 72,2%.
- Η μετάλλαξη Leiden του παράγοντα V και η μετάλλαξη 4G/4G του παράγοντα II παρουσιάζουν την ισχυρότερη συσχέτιση με την παρουσία οστεονέκρωσης. Ωστόσο και άλλοι παράγοντες παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό αυτό. Για την διεξαγωγή όμως ασφαλέστερων συμπερασμάτων (δεδομένου του γεγονότος ότι πρόκειται για γονιδιακή μελέτη) απαιτείται πολύ μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, που για τα Ελληνικά δεδομένα μόνο με μία πολυκεντρική μελέτη είναι δυνατό να εξασφαλιστεί, έτσι ώστε το δείγμα να έχει την απαραίτητη στατιστική ισχύ.
- Τα ευρήματα από την διερεύνηση της κατάστασης της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου έδειξαν μια σημαντικά υψηλή συχνότητα βλαβών λευκής ουσίας (56,6%) στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση σε σχέση με τον πληθυσμό ελέγχου.
- Το αλληλίο (192Q) αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση τόσο οστεονέκρωσης όσο και βλαβών λευκής ουσίας. Οι φορείς του αλληλίου 192Q παράγουν PON1 με μειωμένη δραστικότητα κάθαρσης των εξωγενών τοξινών. Έτσι παρουσιάζουν μια κληρονομούμενη αδυναμία στην κάθαρση - αδρανοποίηση των περιβαλλοντικών τοξινών.
- Στους ασθενείς με μη τραυματική οστεονέκρωση παρατηρήθηκαν με τη χρήση του MMPI υψηλά ποσοστά απόκλισης για την κλίμακα της κατάθλιψης (44,4%). Η απόκλιση αυτή παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση με τις βλάβες λευκής ουσίας που προκύπτουν από τον έλεγχο με MRI εγκεφάλου ($p=0,01$).
- Η έκβαση των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με αγγειούμενο μόσχευμα περόνης πλεονεκτεί, παρουσιάζοντας στατιστικώς σημαντική διαφορά σε κάθε

μία από τις χρησιμοποιούμενες κλίμακες αξιολόγησης, της Θεραπευτικής παρέμβασης, σε σχέση με εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με εμφύτευση ράβδου τανταλίου.

4. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ - ABSTRACT

Femoral Head Osteonecrosis: investigation pathogenesis and treatment with biological and other methods

Background

In 1877 James Paget was the first to describe the disease. Femoral head osteonecrosis is a common disease entity with approximately 20,000 new cases reported each year. Osteonecrosis is the underline disease in as many as 10% of 500,000 total hip replacements performed every year in the United States. The most of these total hip arthroplasties are done in individuals in their late 30s and early 40s. The causes of osteonecrosis include interruption of the vascular supply as result of local trauma or non-traumatic systemic conditions. Understanding of pathogenesis and pathophysiology of non-traumatic osteonecrosis is still obscure. Nevertheless, environmental and genetic factors have been implicated in the pathogenesis of non-traumatic osteonecrosis. These include corticosteroid administration, alcohol consumption, smoking, hyperlipidaemia, autoimmune diseases and a wide variety of conditions accompanied by increased tendency for intravascular coagulation and dysfunction of bone microvascular circulation.

Aim of the study:

This study considered the femoral head osteonecrosis a systemic disease and tried to answer to the following questions:

1. How the existing classification systems could become more effective and more objective?
2. How the basic diseases in the secondary osteonecrosis affect the outcomes?
3. Which is the incidence and which is the pathogenesis of the multiple symptomatic osteonecrosis lesions in the skeleton?
4. Which is the potential association of femoral head osteonecrosis with genetic mutation leading to coagulation disorders?
5. If dysfunction of microvascular system is critical for the development of osteonecrosis then, this dysfunction will possibly also affect the rest of microvascular systems of the body (brain, eyes, heart).
6. What is the outcome after the different methods of treatment and which is the functional status of the hip joint according to the patients.

Methods

Between 2000 and 2005, 180 patients with femoral head osteonecrosis were studied. The diagnosis of the disease was based on imaging studies with plain x-rays and magnetic resonance imaging (MRI). Staging of osteonecrosis severity was performed according to ARCO classification system. Imaging studies with x-rays and fast sequence of MRI were also performed at every location of the skeleton where the patient referred deep osteal pain.

As osteonecrosis was considered a systemic disease, a basic stage of this study was the detailed medical as well as individual and hereditary history (history

of steroids treatment, smoking status, alcohol consumption, coagulation disorders etc). The primary disease, in cases of secondary osteonecrosis, was classified according the criteria of the American Anesthesiology Association (ASA).

Then, with a blood specimen was performed laboratory testing blood cell count and complete blood chemistry as well as for genetic mutation leading to coagulation disorders.

After that an investigation for dysfunction of microvascular system was performed (brain MRI, heart echo, carotid tripex and fundanoscopy). After the preliminary findings of brain MRI, the Minnesota Multiphase Personality Inventory was used to investigate personality disorder in patients with non traumatic osteonecrosis.

Finally, Harris Hip Score (HSS), Oxford Hip Score and Hospital for Special Surgery Hip Rating System (HSS) were used for the evaluation of the outcome after the treatment with core decompression, free vascularized fibula graft, porous tantalum implant and total hip replacement.

Results

The use of MR images findings in any classification system could considerably improve the accuracy and prognostic value of stage diagnosis for an osteonecrotic lesion. So, it is possible to achieve a better choice of treatment and a better follow up of a patient with hip osteonecrosis.

The severity of the secondary osteonecrosis during the reference to an orthopaedic department for diagnosis and/or treatment is correlated with the severity of primary disease According to ASA classification.

The sensitivity and the negative predictive value for the x-rays in diagnosis of symptomatic multiple osteonecrotic lesions were very low (62.5% and 8.06% respectively). Osteonecrosis with multiple symptomatic lesions is correlated with total number of risk factors and with the smoking, while a tendency for correlation is presented for the alcohol consumption.

The most of the patients (70.5%) with non traumatic osteonecrosis were presented with at least one genetic mutation leading to coagulation disorders.

The factor V Leiden and the mutation 4G/4G of the factor II seem to be the most important at correlation of osteonecrosis with the mutations leading to coagulation disorders.

The population with non traumatic osteonecrosis presented an incidence of 56.6% for cerebral white matter lesions at brain MRI.

Patients with 192QQ genotype showed an increased risk for femoral head osteonecrosis and. Carriers of the PON1 192Q allele constitute possible candidate for osteonecrosis and cerebral white matter lesions susceptibility. They also may have an inherited defect in detoxification of environmental toxins.

The patients with non traumatic osteonecrosis presented high incidence (44.4%) of depression according to the MMPI, which is correlated with the cerebral white matter lesions.

The patients who were treated with free vascularized fibula graft presented the better outcomes in comparison with the others joint preserving

methods of treatment

Conclusions

Osteonecrosis has been associated with a wide range of conditions. Because osteonecrosis may affect patients with a variety of risk factors, it is important that caregivers have a heightened index of suspicion. Early detection may affect prognosis because prognosis is dependent on the stage and location of the disease. In particular, the disease should be suspected in patients with a history of steroid usage, especially in conjunction with other illnesses that predispose the patient to osteonecrosis. Osteonecrosis has to be considered a systemic disease and patients with osteonecrosis have to undergo to a holistic investigation of the muskeloskeletal system and the others systems that may be affected from the dysfunction of the small vessels.

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aaron RK Osteonecrosis of the Hip: Management in the 21st century ICL AAOS 2004 San Francisco.
- Aaron, RK. Concepts of the Pathogenesis of Osteonecrosis Techniques in Orthopaedics: Volume 16(1) March 2001 pp 101-104
- Adili A, Trousdale R: Femoral head resurfacing for the treatment of osteonecrosis in the young patient. *Clin Orthop* 2003, 417:93-101.
- Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN: Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993, 52(3):598-608.
- Aguilar CM, Neumayr LD, Eggleston BE, Earles AN, Robertson SM, Jergesen HE, Stulberg BN, Vichinsky EP.
- Akar N, Yilmaz E, Akar E, Deda G, Sipahi T Factor V (His 1299 Arg) in young Turkish patients with cerebral infarct Haemostasis. 2000 May-Jun;30(3):118-22.
- Angles Cano E, Hervio L, Rouy D, Fournier C, Chapman JM, Laplaud M, et al. Effects of lipoprotein (a) on the binding of plasminogen to fibrin and its activation by fibrin - bound tissue-type plasminogen activator. *Chem Phys Lipids*;67-68:369-80. 1994
- Arlet J, Ficat RP. Forage-biopsie de la tete femorale dans l'osteonecrose primitive. Observations histopathologiques portant sur huit foranes. *Rev Rhum* 1964;31:257- 64.
- Arlet J: Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head: Past, present, and future. *Clin Orthop* 277:12-21, 1992.
- Armentrout DP, Moore JE, Parker JC, Hewett JE, Feltz C. Pain-patient MMPI subgroups: the psychological dimensions of pain. *J Behav Med.* 1982 Jun;5(2):201-11.
- Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, et al.: ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics* 2003, 13:675- 682.
- Asano T., Takahashi KA, Fujioka, Inoue MS, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Takaoka K , Nakajima S, KubT S Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head *J Orthop Sci* (2003) 8:329-333
- Asherson RA, Liote F, Page B, Meyer O, Buchanan N, Khamashta MA, Jungers P, Hughes GR. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993 Feb;20(2):284-8.
- Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, and M. Eric Gershwin MC. Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis Seminars in Arthritis and Rheumatism, Vol 32, No 2 (October), 2002: pp 94-124
- Atsumi T, Kuroki Y. Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1992 Apr;(277):22-30.
- Avcu F, Akar E, Demirkilic U, Yilmaz E, Akar N, Yalcin A. The role of prothrombotic mutations in patients with Buerger's disease. *Thromb Res.* 2000 Nov 1;100(3):143-7.
- Axhausen G. Die Nekrose des proximalen Bruhstucks beim Schenkelhalsbruch und ihre Bedeutung fur das Huftgelenk. *Langenbeck Arch Klin Chir* 1922; 120:325-346.
- Belmar CJ, Steinberg ME, MD; and Hartman-Sloan KM. Does Pain Predict Outcome in Hips with Osteonecrosis? *Clin Orthop* 425: 158-162 2004
- Beltran J, Knight CT, Zuelzer WA, et al. Core decompression for avascular necrosis of the femoral head: correlation between long-term results and preoperative MR staging. *Radiology* 1990; 175:533-536.

- Bereczky Z, Katona E, Muszbek L Fibrin stabilization (factor XIII), fibrin structure and thrombosis Pathophysiol Haemost Thromb. 2003 Sep-2004 Dec;33(5-6):430-7.
- Berend KR, Gunneson EE, Urbaniak JR: Free vascularized fibular grafting for the treatment of postcollapse osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 2003, 85:987-993.
- Beresford JN, Bennett JH, Devlin C, Leboy PS, Owen ME. Evidence for an inverse relationship between the differentiation of adipocytic and osteogenic cells in rat marrow stromal cell cultures. J Cell Sci. 1992 Jun;102 (Pt 2):341-51.
- Beris AE, Payatakes AH, Kostopoulos VK, Korompilias AV, Mavrodontidis AN, Vekris MD, Kontogeorgakos VA, Soucacos PN. Non-union of femoral neck fractures with osteonecrosis of the femoral head:treatment with combined free vascularized fibular grafting and subtrochanteric valgus osteotomy. Orthop Clin North Am. 2004 Jul;35(3):335-43, ix.
- Beris AE, Soucacos PN. Optimizing free fibular grafting in femoral head osteonecrosis: the Ioannina aiming device. Clin Orthop Relat Res. 2001 May;(386):64-70. PMID: 11347849
- Bjorkman A, Svensson PJ, Hillar Ap, Burtscher IM, Rúnnow A, Benoni G: Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation Risk Factors for Osteonecrosis of the Femoral Head in Adults.Clin Orthop 425:168-172 2004
- BLOCH-MICHEL H, BENOIST M, PEYRON J. Aseptic osteonecrosis in the course of corticotherapy of pemphigus. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1959 Nov;26:648-59.
- Bluemke DA, Petri M, Zerhouni EA: Femoral head perfusion and composition: MR imaging and spectroscopic evaluation of patients with systemic lupus erythematosus and at risk for avascular necrosis. Radiology 197:433-438, 1995
- Bobynd JD, Hacking SA, Chan SP, Krygier JJ, Tanzer M. Characterization of a new porous tantalum biomaterial for reconstructive orthopaedics. Presented as a scientific exhibit at the Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1999 Feb. 4-8; Anaheim, CA.
- Boyce BF, Xing L, Jilka RL, Bellido T, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC: Apoptosis in bonecells. In: Principles of Bone Biology, 2nd ed. Academic Press 2002:151-168.
- Bradway JK, Morrey BF. The natural history of the silent hip in bilateral atraumatic osteonecrosis. J Arthroplasty. 1993 Aug;8(4):383-7
- Brav EA: Traumatic dislocation of the hip. J Bone Joint Surg44A:1115-1121, 1962.
- Bremner JD Structural changes in the brain in depression and relationship to symptom recurrence. CNS Spectr. 2002 Feb;7(2):129-30, 135-9
- Brown NM, Pratt VM, Buller A, Pike-Buchanan L, Redman JB, Sun W, Chen R, Crossley B, McGinniss MJ, Quan F, Strom CM. Detection of 677CT/1298AC "double variant" chromosomes: implications for interpretation of MTHFR genotyping results. Genet Med. 2005 Apr;7(4):278-82.
- Bryan RN, Cai J, Burke G, et al. Prevalence and anatomic characteristics of infarct-like lesions on MR images of middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities study. Am J Neuroradiol 1999;20:1273-80.
- Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A, et al: Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: A multicenter collaborative family study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19:1026-1033, 1999
- Bullough 1997 the morbid anatomy of subchondral osteonecrosis Από το Osteonecrosis : Etiology, Diagnosis, and Treatment. Edited by James R. Urbaniak, MD, and John Paul Jones, Jr, MD Rosemont, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1997. ISBN 0-89203-174-3

- Burke JM, Imhoff CL, Kerrigan JM. MMPI correlates among post-acute TBI patients. *Brain Inj.* 1990 Jul-Sep;4(3):223-31.
- Butcher J.N Graham JR, Ben-Porath Y.S. Tellegen A Grant Dahlstrom W. Minnesota Multiphasic Personality Inventory - 2. Manual for Administration, scoring, and interpretation revised edition. University of Minnesota Press Mineapolis 2001
- Cabanela ME. Bipolar versus total hip arthroplasty for avascular necrosis of the femoral head. A comparison. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 Dec;(261):59-62. Review
- Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Bard JM, Bara L, Ricard S, Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature.* 1992 Oct 15;359(6396):641-4
- Campbell WN, Joshi M, Sileo D. Osteonecrosis following meningococemia and disseminated intravascular coagulation in an adult: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:452-5.
- Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Jun;966:73-81.
- Castro FP, Haris MB. Differences in Age, Laterality, and Steinberg Stage at Initial Presentation in Patients With Steroid-Induced, Alcohol-Induced, and Idiopathic Femoral Head Osteonecrosis. *The Journal of Arthroplasty* Vol. 14 No. 6 1999
- Castro FP, Jr., Barrack RL. Core decompression and conservative treatment for avascular necrosis of the femoral head: a meta-analysis. *Am J Orthop* 2000;29:187-94.
- Chandler FA. Coronary disease of the hip. 1949. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 May;(386):7-10.
- Chao Y-C, Wang S-J, Chu H-C, et al.: Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver. *Alcohol Alcoholism* 2003, 38:431-436.
- Cheng N, Burssens A, Mulier JC. Pregnancy and postpregnancy avascular necrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 1982;100:199-210.
- Chryssanthou CP. Dysbaric osteonecrosis. Etiological and pathogenetic concepts. *Clin Orthop* 1978:94-106.
- Clinical evaluation of avascular necrosis in patients with sickle cell disease: Children's Hospital Oakland Hip Evaluation Scale--a modification of the Harris Hip Score. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005 Jul;86(7):1369-75
- Colosio C, Corsini E, Barcellini W, Maroni M: Immune parameters in biological monitoring of pesticide exposure: current knowledge and perspectives. *Toxicol Lett* 1999, 108(2-3):285-295.
- Compston JE, Vedi S, Stephen AB, Bord S, Lyons AR, Hodges SJ, Scammell BE: Reduced bone formation after exposure to organophosphates. *Lancet* 1999, 354(9192):1791-1792
- Cooper GS, Miller FW, Germolec DR: Occupational exposures and autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol* 2002, 2(2-3):303-313.
- Cowan J, Sinton CM, Varley AW, Wians FH, Haley RW, Munford RS: Gene therapy to prevent organophosphate intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001, 173(1):1-6.
- Cozen L, Wallace DJ. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: clinical associations and a 47-year perspective. *Am J Orthop* 1998;27:352-4.
- Creed F, Barsky A. A systematic review of the epidemiology of somatisation disorder and hypochondriasis *J Psychosom Res.* 2004 Apr;56(4):391-408.
- CROCK HV. A REVISION OF THE ANATOMY OF THE ARTERIES SUPPLYING THE UPPER END OF THE HUMAN FEMUR. *J Anat.* 1965 Jan;99:77-88
- Crock HV. An atlas of the arterial supply of the head and neck of the femur in man.. *Clin Orthop Relat Res.* 1980 Oct;(152):17-27

- Cuckler JM, Moore KD, Estrada L. Outcome of hemiresurfacing in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Dec;(429):146-50
- Cui Q, Wang GJ, Su CC, Balian G: Lovastatin prevents steroid induced adipogenesis and osteonecrosis. *Clin Orthop* 344:8-19, 1997.
- Davies HG, Richter RJ, Keifer M, Broomfield CA, Sowalla J, Furlong CE: The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet* 1996, 14(3):334-336.
- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Nov;57(11):1071-6
- de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam scan study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:9-14.
- De Stefano V, Chiusolo P, et al: Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 1998 24(4):367-379.
- Delany AM, Gabbittas BY, Canalis E. Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *J Cell Biochem*. 1995 Mar;57(3):488-94.
- Della Valle CJ, Issack PS, Baitner A, Steiger DJ, Fang C, Di Cesare P The relationship of the factor V Leiden mutation or the deletion-deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme to postoperative thromboembolic events following total joint arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2001;2:1. Epub 2001 Apr 5
- den Heijer M, Brouwer IA, Bos GM et al: Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: A controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:356-361, 1998.
- Diduch DR, Coe MR, Joyner C, Owen ME, Balian G. Two cell lines from bone marrow that differ in terms of collagen synthesis, osteogenic characteristics, and matrix mineralization. *J Bone Joint Surg Am*. 1993 Jan;75(1):92-105.
- Dilley A, Austin H, Hooper WC, Lally C, Ribeiro MJ, Wenger NK, Silva V, Rawlins P, Evatt B. Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African-American population. *Am J Epidemiol*. 1998 Jan 1;147(1):30-5.
- Domagala TB, Adamek L, Nizankowska E, Sanak M, Szczeklik A. Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002 Jul;13(5):423-31.
- Dreinhofer KE, Schwarzkopf SR, Haas NP, Tscheme H: Isolated traumatic dislocation of the hip. Long-term results in 50 patients. *J Bone Joint Surg* 76B:6-12, 1994.
- Drescher W, Furst M, Hahne HJ, et al.: Survival analysis of hips treated with flexion osteotomy for femoral head necrosis. *J Bone Joint Surg Br* 2003, 85:969-974.
- Durrington PN, Mackness B, Mackness MI: Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21(4):473-480.
- Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al: Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism: Pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. *Thromb Haemost* 86:809-816, 2001.
- Emmerich J, Rosendaal FR, et al: Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism—pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. *Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism*. *Thromb Haemost* 2001 86(3):809-816.
- Epstein HC: Traumatic dislocation of the hip. *Clin Orthop* 92:116-120, 1973.

- Fatini C, Gensini F, Sticchi E, Battaglini B, Prisco D, Fedi S, Brunelli T, Marcucci R, Conti AA, Gensini GF, Abbate R. ACE DD genotype: an independent predisposition factor to venous thromboembolism. *Eur J Clin Invest*. 2003 Aug;33(8):642-7
- Felson DT, Anderson JJ. 1987 Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet*. 1:902-905
- Felson DT, Anderson JJ: Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1987 1(8538):902-906.
- Ficat RP, Arlet J. Necrosis of the femoral head. In: Hungerford DS, editor. *Ischemia and necrosis of bone*. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1980. p. 53- 74.
- Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67: 3-9.
- Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head: early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg [Br]* 1985;67:3- 9.
- Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Rao VP, Nemeroff CB, Boyko OB (1991): Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: A comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiol Aging* 12:245-247.
- Fordyce MJ, Solomon L. Early detection of avascular necrosis of the femoral head by MRI. *J Bone Joint Surg Br*. 1993 May;75(3):365-7.
- Franco RF, Reitsma PH, Lourenco D, Maffei FH, Morelli V, Tavella MH, Araujo AG, Piccinato CE, Zago MA. Factor XIII Val34Leu is a genetic factor involved in the etiology of venous thrombosis *Thromb Haemost*. 1999 May;81(5):676-9
- Fu Y, Wei X, Ni PH, Ying YY, Song YY, Chen SD. The relationship between the five beta-fibrinogen gene polymorphisms and cerebral infarction *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2005 Dec;44(12):914-7
- Gardeniers JWM, ARCO Committee on Terminology and Staging. Report on the committee meeting at Santiago de Compostella. *ARCO Newsletter* 1993;5: 79- 82.
- Garellick G, Malchau H, Herberts P. Specific or general health outcome measures in the evaluation of total hip replacement. A comparison between the Harris hip score and the Nottingham Health Profile. *J Bone Joint Surg Br*. 1998 Jul;80(4):600-6.
- Gautier E, Ganz K, Krugel N, Gill T, Ganz R. Anatomy of the medial femoral circumflex artery and its surgical implications. *J Bone Joint Surg Br*. 2000 Jul;82(5):679-83.
- Gelberman RH, Gross MS. The vascularity of the wrist. Identification of arterial patterns at risk. *Clin Orthop Relat Res*. 1986 Jan;(202):40-9.
- Gemmati D, Serino ML, Trivellato C, Fiorini S, Scapoli GL. C677T substitution in the methylenetetrahydrofolate reductase gene as a risk factor for venous thrombosis and arterial disease in selected patients. *Haematologica* 1999; 84:824-8.
- Glesby MJ, Hoover DR, Vaamonde CM. Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *J Infect Dis* 2001;184:519-23.
- Glickstein MF, Burk DL, Scheibler ML, et al. Avascular necrosis versus other diseases of the hip: sensitivity of MR imaging. *Radiology* 1988; 169:709-715.
- Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathological. *Clin Orthop Relat Res*. 1979 May;(140):273-312.
- Glueck CJ, Crawford A, Roy D, Freiberg R, Glueck H, Stroop D. Association of antithrombotic factor deficiencies and hypofibrinolysis with Legg-Perthes disease. *J Bone Joint Surg Am*. 1996 Jan;78(1):3-13.
- Glueck CJ, Fontaine RN, Gruppo R, Stroop D, Sieve-Smith L, Tracy T, Wang P. The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 1999 Sep;(366):133-46.

- Glueck CJ, Freiberg R, et al.: Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop* 1997 (334):43-56.
- Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HI, et al: Idiopathic osteonecrosis, hypofibrinolysis, high plasminogen activator inhibitor, high lipoprotein (a), and therapy with stanozolol. *Am J Hematol* 48:213-220, 1995.
- Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HI, Henderson C, Welch M, Tracy T, Stroop D, Hamer T, Sosa F, Levy M. Hypofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis. *Am J Hematol*. 1994 Feb;45(2):156-66.
- Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 May;(386):19-33.
- Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Role of thrombosis in osteonecrosis. *Curr Hematol Rep*. 2003 Sep;2(5):417-22.
- Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, et al: Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 75:132-136, 1995.
- Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, et al: Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the Factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Am J Cardiol* 84:549-554, 1999.
- Goldblatt J, Sacks S, Beighton P. The orthopedic aspects of Gaucher disease. *Clin Orthop* 1978:208-14.
- Gosens T, Hoefnagels NH, de Vet RC, Dhert WJ, van Langelaan EJ, Bulstra SK, Geesink RG. The "Oxford Heup Score": the translation and validation of a questionnaire into Dutch to evaluate the results of total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2005 Apr;76(2):204-11.
- Gray's Anatomy Published May 2000 by Bartleby.com; © 2000 Copyright Bartleby.com, Inc.
- Gregg PJ, Walder DN. Caisson disease of bone. *Clin Orthop* 1986:43-54.
- Gregosiewicz A, Wosko I. Risk factors of avascular necrosis in the treatment of congenital dislocation of the hip. *J Pediatr Orthop* 1988;8:17-9.
- Hadjigeorgiou GM, Karantanas AH, Zibis A, Dardiotis E, Aggelakis K, Papadimitriou A, Malizos K: Increased frequency of white matter lesions in patients with osteonecrosis (WMLeOn) of the femoral head. *Eur J Radiol* 2004, 50(3):278-284.
- Hajjar KA, Nachman RL. The role of lipoprotein (a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med* : 47:423-42, 1996.
- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Chatenet-Duchene L. Mood stabilizer augmentation in apparently "unipolar" MDD: predictors of response in the naturalistic French national EPIDEP study. *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):243-9.
- Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Electronic Edition Copyright ©2004-2005
- Hartley WT, McAuley JP, Culpepper WJ, Engh CA Jr, Engh CA Sr. Osteonecrosis of the femoral head treated with cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2000 Oct;82-A(10):1408-13.
- Hasegawa Y, Sakano S, Iwase T, et al.: Pedicle bone grafting versus transtrochanteric rotational osteotomy for avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2003, 85:191-198.
- Haviv YS, Shpichinetsky V, Goldschmidt N, Atta IA, Ben-Yehuda A, Friedman G The common mutations C677T and A1298C in the human methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Nephron*. 2002 Sep;92(1):120-6
- Hayes CW, Balkissoon AR. Current concepts in imaging of the pelvis and hip. *Orthop Clin North Am* 1997;28:617-42.

- Heiden A, Kettenbach J, Fischer P, Schein B, Ba-Ssalamah A, Frey R, Naderi MM, Gulesserian T, Schmid D, Trattinig S, Imhof H, Kasper S. White matter hyperintensities and chronicity of depression. *J Psychiatr Res.* 2005 May;39(3):285-93.
- Hernigou P, Bachir D, and Galacteros F. Sickle-Cell Disease The Natural History of Symptomatic J Bone Joint Surg Am. 85:500-504, 2003.
- Hernigou P, Bachir D, Galacteros F: Avascular necrosis of the femoral head in sickle-cell disease: treatment of collapse by the injection of acrylic cement. *J Bone Joint Surg Br* 1993, 75:875-880.
- Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 137:530-538, 1993.
- Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y: Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head: Nationwide Epidemiologic Studies in Japan. In Urbaniak JR, Jones Jr JP (eds). *Osteonecrosis: Etiology Diagnosis and Treatment.* Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons 51-58, 1997.
- Hisatome T, Yasunaga Y, Takahashi K, et al.: Progressive collapse of transposed necrotic area after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head induces osteoarthritic change: mid-term result of transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003, 5:1-10.
- Hlatky MA, Haney T, Barefoot JC, Califf RM, Mark DB, Pryor DB, Williams RB Medical, psychological and social correlates of work disability among men with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1986 Nov 1;58(10):911-5
- Hoeksma HL, Van Den Ende CH, Runday HK, Heering A, Breedveld FC. Comparison of the responsiveness of the Harris Hip Score with generic measures for hip function in osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis.* 2003 Oct;62(10):935-8.
- Hughes GR: The antiphospholipid syndrome: Ten year on. *Lancet*;342:341-344. 1993
- Humbert R, Adler DA, Distechi CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE: The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993, 3(1):73-76.
- Hungerford DS, Lennox DW: The importance of increased intraosseous pressure in the development of osteonecrosis of the femoral head: Implication for treatment. *Orthop Clin North Am* 16:635-654, 1985.
- Hutter CD. Dysbaric osteonecrosis: a reassessment and hypothesis. *Med Hypotheses* 2000;54:585-90.
- Hathaway SR, McKinley JC: *Minnesota Multiphasic Personality Inventory (M.M.P.I.).* (A. Kokkevi, Translation). Athens, Greece, University Psychiatric Clinic of Athens, 1978
- Inoue A, Ono K. A histological study of idiopathic avascular necrosis of the head of the femur. *J Bone Joint Surg Br* 1979;61-B:138-43.
- Ito H, Matsuno T, Kaneda K. Bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head. A 7- to 18-year followup. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 May;(374):201-11.
- Jacobs B. Alcoholism-induced bone necrosis. *N Y State J Med.* 1992 Aug;92(8):334-8
- Jacobs B: Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clin Orthop* 130:51-67, 1978.
- Janssen J, Hulshoff Pol HE, Lampe IK, Schnack HG, de Leeuw FE, Kahn RS, Heeren TJ Hippocampal changes and white matter lesions in early-onset depression *Biol Psychiatry.* 2004 Dec 1;56(11):825-31

- Jaramillo D, Villegas-Medina OL, Doty DK, Dwek JR, Ransil BJ, Mulkern RV, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging demonstrates abduction-caused hip ischemia and its reversal in piglets. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:879-87.
- Jennings JE, Sundgren PC, Attwood J, McCune J, Maly P. Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythimatosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* 2003. DOI: 10.1007/s00234-003-1049-2.
- Johanson NA, Charlson ME, Szatrowski TP, Ranawat CS: A self-administered hip-rating questionnaire for the assessment of outcome after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*, 1992; 74: 587-9
- Johnson EO, Soultanis K, Soucacos PN. Vascular anatomy and microcirculation of skeletal zones vulnerable to osteonecrosis: vascularization of the femoral head. *Orthop Clin North Am*. 2004 Jul;35(3):285-91.
- Jones JP Jr, Sakovich L Fat embolism of bone. A roentgenographic and histological investigation, with use of intra-arterial lipiodol, in rabbits. *J Bone Joint Surg Am*. 1966 Jan;48(1):149-64.
- Jones JP, Jr. Fat embolism, intravascular coagulation, and osteonecrosis. *Clin Orthop* 1993:294-308.
- Jones Jr JP: Etiology and pathogenesis of osteonecrosis. *Semin Arthroplasty* 2:160-168, 1991.
- Jones Jr JP: Intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin Orthop* 227:41-53, 1992.
- Jones LC, Hungerford DS. Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Jul;16(4):443-9
- Jones LC, Mont MA, Le TB, Petri M, Hungerford DS, Wang P, Glueck CJ. Procoagulants and osteonecrosis. *J Rheumatol*. 2003 Apr;30(4):783-91.
- Kalairajah Y, Azurza K, Hulme C, Molloy S, Drabu KJ. Health outcome measures in the evaluation of total hip arthroplasties--a comparison between the Harris hip score and the Oxford hip score. *J Arthroplasty*. 2005 Dec;20(8):1037-41.
- Kawai K, Maruno H, Watanabe Y, Hirohata K. Fat necrosis of osteocytes as a causative factor in idiopathic osteonecrosis in heritable hyperlipemic rabbits. *Clin Orthop Relat Res*. 1980 Nov-Dec;(153):273-82
- Kay RM, Lieberman JR, Dorey FJ, Seeger LL. Inter- and intraobserver variation in staging patients with proven avascular necrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 1994 Oct;(307):124-9
- Kenzora JE, Glimcher MJ. Pathogenesis of idiopathic osteonecrosis: the ubiquitous crescent sign. *Orthop Clin North Am*. 1985 Oct;16(4):681-96
- Kessler C, Spitzer C, Stauske D, Mende S, Stadlmuller J, Walther R, Rettig R. The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997
- Kili S, Wright I, Jones RS. Change in Harris hip score in patients on the waiting list for total hip replacement. *Ann R Coll Surg Engl*. 2003 Jul;85(4):269-71
- Kim Y-H, Oh SH, Kim JS, et al.: Contemporary total hip arthroplasty with and without cement in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2003, 85:675-681.
- Kim YM, Rhyu KH, Lee SH, Kim HJ. Can osteonecrosis of the femoral head be recurrent?
- Kluijtmans L, van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, van Oost BA, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 58:35-41.
- Koch's et all. The Laws of Bone Architecture. *Am. Jour. of Anat.*, 21, 1917. Προτείνεται από το Gray

- Kogianni G, Mann V, Ebetino F, Nuttall M, Nijweide P, Simpson H, Noble B. Fas/CD95 is associated with glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis. *Life Sci.* 2004 Oct 29;75(24):2879-95.
- Kohara K, Fujisawa M, Ando F, Tabara Y, Niino N, Miki T, Shimokata H: MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: The NILS-LSA Study. *Stroke* 2003, 34(5):1130-1135.
- Kokkevi A, Typaldou M, Repapi M, Adamou N and Stefanis K.: The Minnesota Multiphasic Personality Inventoty in a sample of Greec adults and adolescents. *Materia Medica Greca* 5:515-521, 1981
- Komitopoulou A, Platokouki H, Kapsimali Z, Pergantou H, Adamtziki E, Aronis S Mutations and Polymorphisms in Genes Affecting Hemostasis Proteins and Homocysteine Metabolism in Children with Arterial Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006 Mar 27;22(1):13-20
- Koo KH, Kim R, Cho SH, Song HR, Lee G, Ko GH. Angiography, scintigraphy, intraosseous pressure, and histologic findings in high-risk osteonecrotic femoral heads with negative magnetic resonance images. *Clin Orthop* 1994:127-38.
- Koo K-H: A new Method of Quantifying the Extent of Necrosis and Predicting the fate of Osteonecrosis of the Femoral Head. In Urbaniak JR, Jones JP (eds). *Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis and Treatment.* Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons 225-230, 1997.
- Koppel H, Renner W, Gugl A, Cichocki L, Gasser R, Wascher TC, Pilger E The angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism is not related to venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2004 Aug;92(2):432-3.
- Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ, et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1777-86.
- Korompilias A.V. Ortel T.L. Gilkeson G.S. Coogan P.G. Gunneson E.E. Urbaniak J.R. Chapter 15 Hypercoagulability and Osteonecrosis Urbaniak, James R., M.D. (EDT)/Jones, John Paul, Jr., M.D. EDT) 1997/11 Amer Academy of Orthopaedic
- Korompilias AV, Gilkeson GS, Ortel TL, Seaber AV, Urbaniak JR. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Dec;(345):174-80.
- Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR. Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am.* 2004 Jul;35(3):265-71
- Lang IM, Moster KM, Schleef RR: Elevated expression of urokinase-like plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 during the vascular remodeling associated with pulmonary thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:808-815, 1998
- Lang P, Genant HK, Jergesen HE, Murray WR Imaging of the hip joint. Computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Clin Orthop Relat Res.* 1992 Jan;(274):135-53
- Lang P, Mauz M, Schorner W, Schwetlick G, Henkes H, Berthezene Y, et al. Acute fracture of the femoral neck: assessment of femoral head perfusion with gadopentetate dimeglumine- enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160:335-41.
- LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford DS. Mltifocal osteonecrosis. *J Rheumatol.* 1998 Oct;25(10):1968-74
- Laroche M. Intraosseous circulation from physiology to disease. *Joint Bone Spine.* 2002 May;69(3):262-9.

- Lee H-S, Huang G-T, Chiang H, et al.: Multipotential mesenchymal stem cells from femoral bone marrow near the site of osteonecrosis. *Stem Cells* 2003, 21:190-199.
- Leung PC. Femoral head reconstruction and revascularization. Treatment for ischemic necrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Feb;(323):139-45.
- Levin D, Norman D, Zinman C, Misselevich I, Reis DN, Boss JH. Osteoarthritis-like disorder in rats with vascular deprivation- induced necrosis of the femoral head. *Pathol Res Pract* 1999;195:637-47.
- Leys D, Pasquier F: Editorial comment--not all hypertensive subjects have similar risks for white matter lesions: influence of genetic factors. *Stroke* 2004, 35(5):1061-1062.
- Li WF, Costa LG, Richter RJ, Hagen T, Shih DM, Tward A, Lulis AJ, Furlong CE: Catalytic efficiency determines the in-vivo efficacy of PON1 for detoxifying organophosphorus compounds. *Pharmacogenetics* 2000, 10(9):767-779.
- Li X, Cui Q, Kao C, et al.: Lovastatin inhibits adipogenic and stimulates osteogenic differentiation by suppressing PPAR γ 2 and increasing Cbfa1/Runx2 expression in bone marrow mesenchymal cell cultures. *Bone* 2003, 33:652-659
- Lieberman JR. Core decompression for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Jan;(418):29-33.
- Lu Y, Hui R, Zhao Y Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and pulmonary thromboembolism in Chinese population *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2001 May;24(5):265-8.
- Luppen CA, Smith E, Spevak L, Boskey AL, Frenkel B. Bone morphogenetic protein-2 restores mineralization in glucocorticoid-inhibited MC3T3-E1 osteoblast cultures. *J Bone Miner Res.* 2003 Jul;18(7):1186-97.
- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN: Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991, 286(1-2):152-154.
- Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Fogelman AM, Berliner J, Lulis AJ, Navab M, Shih D, Fonarow GC: Paraoxonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1998, 9(4):319-324.
- MacNicol MF, Ludlam CA. Does avascular necrosis cause collapse of the dome of the talus in severe haemophilia *Haemophilia* 1999;5:139-42.
- Malizos KN, Soucacos PN, Beris AE. Osteonecrosis of the femoral head. Hip salvaging with implantation of a vascularized fibular graft. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 May;(314):67-75
- Malizos K, Seaber A, Quarles ID, Ritzk W, Urbaniak JR. The potential of Vascularized cortical graft in revitalizing necrotic cancellus bone in canines. Chapter 48 Από το Osteonecrosis : Etiology, Diagnosis, and Treatment. Edited by James R. Urbaniak, MD, and John Paul Jones, Jr, MD Rosemont, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1997. ISBN 0-89203-174-3
- Malizos KN, Siafakas MS, Fotiadis DI, Karachalios TS, Soucacos PN. An MRI-based semiautomated volumetric quantification of hip osteonecrosis. *Skeletal Radiol.* 2001 Dec;30(12):686-93.
- Malizos KN, Zibis AH, Dailiana Z, Hantes M, Karachalios T, Karantanas AH. MR imaging findings in transient osteoporosis of the hip. *Eur J Radiol.* 2004 Jun;50(3):238-44.
- Manaster BJ. From the RSNA Refresher Courses. Radiological Society of North America. Adult chronic hip pain: radiographic evaluation. *Radiographics.* 2000 Oct;20 Spec No:S3-S25
- Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med.* 1992 May 28;326(22):1473-9. Review
- Marcus ND, Enneking WF, Massam RA. The silent hip in idiopathic aseptic necrosis: treatment by bone grafting. *J Bone Joint Surg [Am]* 1973;55:1351- 66.

- Marcus ND, Enneking WF, Massam RA. The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55:1351-66.
- Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 1988 Sep;(234):115-23.
- McMurray R, Heaton J, Sloper P, Nettleton S. Measurement of patient perceptions of pain and disability in relation to total hip replacement: the place of the Oxford hip score in mixed methods. *Qual Health Care*. 1999 Dec;8(4):228-33.
- Meyers MH. Resurfacing of the femoral head with fresh osteochondral allografts. Long-term results. *Clin Orthop Relat Res*. 1985 Jul-Aug;(197):111-4.
- Milner PF, Kraus AP, Sebes JI, Sleeper LA, Dukes KA, Embury SH, et al. Sick cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 1991;325:1476-81.
- Mitchell DG, Rao VM, Dalinka MK, et al: Hematopoietic and fatty marrow distribution in the normal and ischemic hip: New observations with 1.5-T MR imaging. *Radiology* 161:199-202, 1986
- Mochizuki H, Scherer SW, Xi T, Nickle DC, Majer M, Huizenga JJ, Tsui LC, Prochazka M: Human PON2 gene at 7q21.3: cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence. *Gene* 1998, 213(1-2):149-157.
- Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies? *Ann Rheum Dis* 2000;59:462-7.
- Molia AC, Strady C, Rouger C, Beguinot IM, Berger JL, Trenque TC. Osteonecrosis in six HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother*. 2004 Dec;38(12):2050-4. Epub 2004 Oct 26.
- Mont et al Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study. Collaborative Osteonecrosis Group. *Clin Orthop Relat Res*. 1999 Dec;(369):312-26. Review.
- Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop* 1996:169-78.
- Mont MA, Etienne G, Ragland PS: Outcome of nonvascularized bone grafting for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 2003, 417:84-92.
- Mont MA, Hungerford DS Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. Review *J Bone Joint Surg Am*. 1995 Mar;77(3):459-74
- Mont MA, Ragland PS, Etienne G. Core decompression of the femoral head for osteonecrosis using percutaneous multiple small-diameter drilling
- Montella BJ, Nunley JA, Urbaniak JR. Osteonecrosis of the femoral head associated with pregnancy. A preliminary report. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:790-8.
- Moran MC. Osteonecrosis of the hip in sickle cell hemoglobinopathy. *Am J Orthop* 1995;24:18-24.
- Musso ES, Mitchell SN, Schink-Ascani M, Bassett CA. Results of conservative management of osteonecrosis of the femoral head. A retrospective review. *Clin Orthop* 1986:209-15.
- Nadel SN, Debatin JF, Richardson WJ, Hedlund LW, Senft C, Rizk WS, et al. Detection of acute avascular necrosis of the femoral head in dogs: dynamic contrast-enhanced MR imaging vs spin-echo and STIR sequences. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 1255-61.
- Nichols D.S. Essentials of Minnesota Multiphasic Personality Inventory - Two assessment. Editors Kaufman A.S. Kaufman N.L. USA 2001.

- Niewald M, Barbie O, Schnabel K, Engel M, Schedler M, Nieder C, et al. Risk factors and dose-effect relationship for osteoradionecrosis after hyperfractionated and conventionally fractionated radiotherapy for oral cancer. *Br J Radiol* 1996;69: 847-51.
- Nilsson IM, Krook H, Sternby HH, Soderberg E, Soderstrom N: Severe thrombotic disease in a young man with bone marrow and skeletal changes and with a high content of an inhibitor in the fibrinolytic system. *Acta Med Scand* 169: 323-327, 1961.
- Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Sato Y, Yoshikawa H. Significance of lesion size and location in the prediction of collapse of osteonecrosis of the femoral head: a new three-dimensional quantification using magnetic resonance imaging. *J Orthop Res.* 2002 Jan;20(1):130-6.
- Ohzono K, Saito M, Sugano N, Takaoka K, Ono K. The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1992;277:73-8
- Ohzono K, Takaoka K, Saito S, Saito M, Matsui M, Ono K. Intraosseous arterial architecture in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Microangiographic and histologic study. *Clin Orthop Relat Res.* 1992 Apr;(277):79-88.
- Ono K. Diagnostic criteria, staging system and roentgenographic classification of avascular necrosis of the femoral head (steroid induced, alcohol associated or idiopathic nature [in Japanese]. In: Ono K, editor. Annual report of Japanese Investigation Committee for Intractable Disease, avascular necrosis of the femoral head. Tokyo: Ministry of Health and Welfare; 1987. p. 331- 6.
- Ortiguera C, Pulliam I, Cabanela M: Total hip arthroplasty for osteonecrosis:matched pair analysis of 188 hips with long-term follow-up. *J Arthroplasty* 1999, 14:21-28.
- Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Trans Med-Chir Soc* 1877; 60: 235-56
- Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis. *Stroke* 1997;28:652-9.
- Peterson MG, Blake VA, Allegrante JP, Johanson NA, Mancuso CA, Robbins L, Ranawat CS, Charlson ME. A comparison of self-reported hip symptomatology in hip replacement patients and a population-based sample of medicare beneficiaries. *Med Sci Monit.* 2004 Jul;10(7):CR275-81. Epub 2004 Jun 29.
- Phemister DB. Repair of bone in the presence of aseptic necrosis resulting from fractures,transplantations, and vascular obstruction. 1930.*J Bone Joint Surg Am.* 2005 Mar;87(3):672
- Philipp CS, Dilley A, Saidi P, Evatt B, Austin H, Zawadsky J, Harwood D, Ellingsen D, Barnhart E, Phillips DJ, Hooper WC Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene as a thrombophilic risk factor after hip arthroplasty. *Thromb Haemost.* 1998 Dec;80(6):869-73
- Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M, Hurley JF, Soutar CA: An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup Environ Med* 2001, 58(11):702-710.
- Plakseychuk AY, Kim SY, Park BC, Varitimidis SE, Rubash HE, Sotereanos DG. Vascularized compared with nonvascularized fibular grafting for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Apr;85-A(4):589-96
- Plakseychuk AY, Shah M, Varitimidis SE, Rubash HE, Sotereanos D. Classification of osteonecrosis of the femoral head: reliability, reproducibility and prognostic value. *Clin Orthop* 2001;386:34-41.
- Pous JG, Camous JY, el Blidi S. Cause and prevention of osteochondritis in congenital dislocation of the hip. *Clin Orthop* 1992:56-62.

- Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN: The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996, 33(3):498-507.
- Pritchett JW: Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. 2001 *Clin Orthop* (386):173-178.
- Rand JH, Luong TH: Thrombophilias: Diagnosis and treatment of thrombophilia relating to contraception and pregnancy. *Semin Hematol* 36 (Suppl 4): 2-9, 1999.
- Rao AK, Kaplan R, Sheth S. Inherited thrombophilic states. *Semin Thromb Hemost*;24 (Suppl 1):3-12 1998
- Rees DC, Cox M, Clegg JB: World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 346:1133-1134, 1995.
- Reis ND, Schwartz O, Militianu D, et al.: Hyperbaric oxygen therapy as a treatment for stage-I avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2003, 85:371-375.
- Rijnen WH, Gardeniers JW, Westrek BL, Buma P, Schreurs BW. Sugioka's osteotomy for femoral-head necrosis in young Caucasians. *Int Orthop*. 2005 Jun;29(3):140-4. Epub 2005 Apr 14.
- Rijnen WHC, Gardeniers JWM, Buma P, et al.: Treatment of femoral head osteonecrosis using bone impaction grafting. *Clin Orthop* 2003, 417:74-83.
- Rodrigue SW, Rosenthal DI, Barton NW, Zurakowski D, Mankin HJ. Risk factors for osteonecrosis in patients with type 1 Gaucher's disease. *Clin Orthop* 1999:201-7.
- Rodriguez-Merchan EC Osteonecrosis of the Femoral Head After Traumatic Hip Dislocation in the Adult *Clin Orthop* 377: 68-77 2000
- Rosendaal FR: Risk factors for venous thrombosis: Prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol* 34:171-187, 1997.
- Rosendaal FR: Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet* 353:1167-1173, 1999
- Saito S, Ohzono K, Ono K Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapital arterioles. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Apr;(277):98-110.
- Sakata R A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head *Kurume Med J*. 2003;50(3-4):121-30
- Salloway S, Malloy P, Kohn R, Gillard E, Duffy J, Rogg J, et al (1996): MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology* 46:1567-1574.
- Sassi RB, Brambilla P, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. White matter hyperintensities in bipolar and unipolar patients with relatively mild-to-moderate illness severity. *J Affect Disord*. 2003 Dec;77(3):237-45
- Sato M, Sugano N, Ohzono K, Nomura S, Kitamura Y, Tsukamoto Y, Ogawa S. Apoptosis and expression of stress protein (ORP150, HO1) during development of ischaemic osteonecrosis in the rat. *J Bone Joint Surg Br*. 2001 Jul;83(5):751-9.
- Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, Steinling M, Valk J: A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993, 114(1):7-12.
- Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet* 2003;361:2046-8.
- Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Launer LJ, Niederkorn K, Kapeller P, Lechner A, Kostner GM: Angiotensinogen polymorphism M235T, carotid atherosclerosis, and small-vessel disease-related cerebral abnormalities. *Hypertension* 2001, 38(1):110-115.

- Seki T, Awata S, Koizumi Y, Kinomura S, Taki Y, Hozawa A, Ohmori K, Kuriyama S, Fukuda H, Tsuji I. Association between depressive symptoms and cerebrovascular lesions on MRI in community-dwelling elderly individuals *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2006 Jan;43(1):102-7.
- Sibbitt Jr WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2026-38.
- Sierra C, Coca A, Gomez-Angelats E, Poch E, Sobrino J, de la Sierra A: Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension. *Hypertension* 2002, 39(2 Pt 2):343-347
- Smith SW, Meyer RA, Connor PM, Smith SE, Hanley EN Jr. Interobserver reliability and intraobserver reproducibility of the modified Ficat classification system of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 1996 Nov;78(11):1702-6.
- Soderman P, Malchau H. Is the Harris hip score system useful to study the outcome of total hip replacement? *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Mar;(384):189-97.
- Soucacos PN, Beris AE, Malizos K, Koropiliadis A, Zalavras H, Dailiana Z. Treatment of avascular necrosis of the femoral head with vascularized fibular transplant. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 May;(386):120-30.
- Steffens DC, Bosworth HB, Provenzale JM, MacFall JR. Subcortical white matter lesions and functional impairment in geriatric depression. *Depress Anxiety*. 2002;15(1):23-8.
- Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1995 Jan;77(1):34-41.
- Steinberg ME, Bands RE, Parry S, et al: Does lesion size affect outcome in avascular necrosis? *Clin Orthop* 367:262-271, 1999.
- Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A new method for evaluation and staging of avascular necrosis of the femoral head. In: Arlet J, Ficat RP, Hungerford DS, editors. *Bone circulation*. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1984. p. 398-403.
- Steinberg ME, Steinberg DR. Classification systems for osteonecrosis: an overview. *Orthop Clin North Am*. 2004 Jul;35(3):273-83, vii-viii.
- Stevens K, Tao C, Lee SU, Salem N, Vandevienne J, Cheng C, Neumann G, Valentin-Opran A, Lang P. Subchondral fractures in osteonecrosis of the femoral head: comparison of radiography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Feb;180(2): 363-8
- Stulberg BN, Davis AW, Bauer TW, Levine M, Easley K. Osteonecrosis of the femoral head. A prospective randomized treatment protocol. *Clin Orthop* 1991:140-51.
- Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, Matsui M, Masuhara K, Ono K. Prognostication of non-traumatic avascular necrosis of the femoral head: significance of location and size of the necrotic lesion. *Clin Orthop* 1994;303: 155- 64.
- Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Apr;(277):111-20
- Sugioka Y, Katsuki I, Hotokebuchi T. Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head for the treatment of osteonecrosis: follow-up statistics. *Clin Orthop* 1982;169:115- 26.
- Sugioka Y. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip. *Clin Orthop* 1978;130: 191-201.
- Suh KT, Kim SW, Roh HL, Youn MS, Jung JS. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2005 Feb;(431):220-5.
- Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L. Evaluation of the roles of the Leiden V mutation and ACE I/D polymorphism in subtypes of ischaemic stroke. *J Neurol*. 2001 Sep;248(9):756-61.

- Tektonidou MG, Moutsopoulos HM. Immunologic factors in the pathogenesis of osteonecrosis. *Orthop Clin North Am.* 2004 Jul;35(3):259-63
- Tsao AK, Roberson JR, Christie MJ, Dore DD, Heck DA, Robertson DD, Poggie RA. Biomechanical and clinical evaluations of a porous tantalum implant for the treatment of early-stage osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87 Suppl 2:22-7
- Twynham GE. A case of caisson disease *Brit Med J* 1888;1:190- 1.
- Upadhyay SS, Moulton A, Bunvell RG: Biological factors predisposing to traumatic posterior dislocation of the hip. A selection process in the mechanism
- Urbaniak JR, Coogan PG, Gunneson EB, Nunley JA. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting. A long-term follow-up study of one hundred and three hips. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 May;77(5):681-94.
- Urbaniak JR, Coogan PG, Gunneson EB, Nunley JA. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with free vascularized fibular grafting. *J Bone Joint Surg [Am]* 1995;77:681- 94.
- Vail TP, Urbaniak JR. Outcomes in surgical treatment of femoral neck fracture: analysis of failures secondary to osteonecrosis. *J South Orthop Assoc.* 1995 Summer;4(2):83-90.
- van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Frequency of white matter lesions and silent lacunar infarcts. *J Neural Transm* 2002;62(Suppl):25-39.
- van 't Hooft FM, von Bahr SJ, Silveira A, Iliadou A, Eriksson P, Hamsten A Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the beta-fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999
- Van Veldhuizen PJ, Neff J, Murphey MD, et al: Decreased fibrinolytic potential in patients with idiopathic avascular necrosis and transient osteoporosis of the hip. *Am J Hematol* 44:243-248, 1993.
- Vande Berg B, Malghem J, Labaisse MA, Noel H, Maldague B. Avascular necrosis of the hip: comparison of contrast-enhanced and nonenhanced MR imaging with histologic correlation. *Work in progress. Radiology* 1992;182:445- 50.
- Vande Berg BE, Malghem JJ, Labaisse MA, et al: MR imaging of avascular necrosis and transient marrow edema of the femoral head. *RadioGraphics* 13:501-520, 1993
- von Depka M, Czwalinna A, Wermes C, Eisert R, Scharrer I, Ganser A, Ehrenforth S The deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene is a moderate risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2003 May;89(5):847-52.
- Wang GJ, Cui Q 1997. The Pathogenesis of steroid - Induced Osteonecrosis and Effect of Lipid - Clearing Agents on This Mechanisms. Από Osteonecrosis : Etiology, Diagnosis, and Treatment Urbaniak, James R., M.D. (EDT) / Jones, John Paul, Jr., M.D. (EDT) 1997/11 Amer Academy of Orthopaedic Surgeons
- Wang GJ, Cui Q, et al: The pathogenesis and prevention of steroid-induced osteonecrosis. *Clin Orthop* 2000 (370):295-310.
- Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson R Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am.* 1977 Sep;59(6):729-35
- Wang Y, Li Y, Mao K, Li J, Cui Q, MD*; and Wang GJ, Alcohol-Induced Adipogenesis in Bone and Marrow: A Possible Mechanism for Osteonecrosis *Clin Orthop* 410, pp. 213-224 2003
- Ware HE, Brooks AP, Toye R, Berney SI. Sickle cell disease and silent avascular necrosis of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:947-9.

- Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids: potential mechanisms of the deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 102:274-282 1998
- Weinstein RS, Manolagas SC. Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med*. 2000 Feb;108(2):153-64. Review
- Weinstein RS, Nicholas RW and Manolagas SC Apoptosis of Osteocytes in Glucocorticoid-Induced Osteonecrosis of the Hip *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 85, No. 8 2907-2912 Copyright © 2000 by The Endocrine Society
- WENSTRUP R J, ROCA-ESPIAU M, WEINREB N J, and BEMBI B, Skeletal aspects of Gaucher disease: a review *The British Journal of Radiology*, 75 (Suppl. 1) (2002), A2-A12
- Wheelless':Welcome to Wheelless' Textbook of Orthopaedics Copyright © 1996-2005 Data Trace Publishing Company
- Wilson PD, Jr., Amstutz HC, Czerniecki A, Salvati EA and Mendes DG: Total hip replacement with fixation by acrylic cement. A preliminary study of 100 consecutive McKee-Farrar prosthetic replacements. *J Bone Joint Surg Am* 54:207, 1972
- Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 77:217-222.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *J Am Med Assoc* 2002;288:67-74
- Wood ML, McDowell CM, Kelley SS: Cementation for femoral head osteonecrosis: a preliminary clinic study. *Clin Orthop* 2003, 412:94-102.
- Woodburn KR, Lowe GD, Rumley A, Love J, Pollock JG. Relation of haemostatic, @brinolytic and rheological variables to the angiographic extent of peripheral arterial occlusive disease. *Int Angiol*;14:219-25, 1995.
- Wylde V, Learmonth ID, Cavendish VJ. The Oxford hip score: the patient's perspective. *Health Qual Life Outcomes*. 2005 Oct 31;3:66.
- Xenakis T, Gelalis J, Koukoubis T, Zacharis KC, Soucacos PN.: Cementless hip arthroplasty in the treatment of patients with femoral head necrosis. *Clin Orthop* 2001, 386:93-99.
- Yamada Y, Ando F, Niino N, Miki T, Shimokata H: Association of polymorphisms of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese. *J Hum Genet* 2003, 48(9):469-475.
- Yang C, Yang S, Du J, et al.: Vascular endothelial growth factor gene transfection to enhance the repair of avascular necrosis of the femoral head of rabbit. *Chin Med J (Engl)* 2003, 116:1544-1548.
- Yue JJ, Wilber JH, Lipuma JP, et al: Posterior hip dislocations. A cadaveric angiographic study. *J Orthop Trauma* 10:447-454, 1996.
- Zalavras C, Dailiana Z, Elisaf M, Bairaktari E, Vlachogiannopoulos P, Katsaraki A, Malizos KN. Potential aetiological factors concerning the development of osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Clin Invest*. 2000 Mar;30(3):215-21.
- Zalavras C, Shah S, Birnbaum MJ, Frenkel B. Role of apoptosis in glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2003;13(2-4):221-35.
- Zalavras C., Giotopoulou S., Zibis A. H., Dokou E., Dailiana Z., Tzolou A., Malizos K. N., Kolaitis N., Vartholomatos G: Is the G455A polymorphism of the fibrinogen beta gene associated with osteonecrosis? A preliminary report *Journal of Thrombosis and Haemostasis* Volume 1, Supplement 1, July 12-18 2003, Abstract number: P0390. Abstracts from XIX international ISTH Congress

- Zalavras CG, Malizos KN, Dokou E, Vartholomatos G, The 677C->T mutation of the methylene-tetra-hydrofolate reductase gene in the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head *haematologica* 2002; 87:111-112
- Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res.* 2004 May;(422):251-5.
- Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN.: Factor V Leiden and prothrombin gene mutations in femoral head osteonecrosis. *Thromb Haemost* 2002 87(6):1079-1080.
- Zhang Y, Ahn PB, Fitzpatrick DC, Heiner AD, Poggie RA, Brown TD. Interfacial frictional behavior: cancellous bone, cortical bone, and a novel porous tantalum biomaterial. *J Musculoskeletal Res.* 1999;3:245-51.
- Zimmerman SA, Ware RE. Inherited DNA mutations contributing to thrombotic complications in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 1998 Dec;59(4):267-72.
- Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Dansereau J-V, Stevens MB. 1985 Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 79:596-604
- Zwaginga JJ, Ijsseldijk MJ, Beeser-Visser N, de Groot PG, Vos J, Sixma JJ. High von Willebrand factor concentration compensates a relative adhesion defect in uremic blood. *Blood;*75:1498-508, 1990.
- Κορομπήλιας Α.Β. τρέχουσες απόψεις στην αιτιοπαθογένεια της οστεονέκρωσης της μηριαίας κεφαλής πρακτικά 2ου Συμποσίου Νεκρωτικών βλαβών οστικού σκελετού 8-9 Μαρτίου 2003
- Μπασούνας Α.Ε.: Συστήματα Γνώσης στη Διάγνωση και Πρόγνωση της Οστεονέκρωσης. Διδακτορική Διατριβή Ιωάννινα 2004 σελ. 73-101.
- Σκλαβούνος Γ. Ανατομική του ανθρώπου. Τόμος πρώτος Έκδοση 3η εκδόσεις ΣΝ Ταρουσοπούλου Αθήνα 1926.