



**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ**

ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΠΡΟΩΡΑ
ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ Η ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΩ Φ/Θ ΤΕΧΝΙΚΩΝ**



ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΚΑΠΠΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: Δρ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΣΑΚΛΗΣ - ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2018

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Η Οστική Πυκνότητα στα Πρόωρα Νεογνά και η Αύξηση της μέσω
Φυσικοθεραπευτικών Τεχνικών**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΚΑΠΠΟΥ ΓΕΩΡΓΙΑ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΗΤΡΩΟΥ: 4405/14

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: Δρ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΣΑΚΛΗΣ - ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1.**
- 2.**
- 3.**

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση αυτής της εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη βοήθεια του κ. καθηγητή Τσακλή Παναγιώτη ,που ως επιβλέπων καθηγητής, με καθοδηγούσε και με συμβούλευε σε όλη τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου καθώς και τους συμφοιτητές μου που με στήριξαν και με βοήθησαν να φέρω εις πέρας αυτήν την πτυχιακή εργασία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT.....	7
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°

ΟΣΤΙΤΗΣ ΙΣΤΟΣ.....	9
1.1. Οστικά Κύτταρα.....	10
1.1.1. Οστεοβλάστες.....	11
1.1.2. Συνδετικά Κύτταρα Οστού.....	12
1.1.3. Οστεοκύτταρα.....	13
1.1.4. Οστεοβλάστες.....	14

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟΥ.....	15
2.1. Οστική ιστογένεση.....	15
2.1.1. Ενδομεμβρανώδης Οστεοποίηση.....	15
2.1.2. Ενδοχόνδρια Οστεοποίηση.....	16
2.2. Μηχανομορφοτροπή.....	18

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3°

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ.....	21
3.1. Ορισμός.....	21
3.2. Παράγοντες Επίδρασης Οστικής Πυκνότητας.....	21
3.3. Διαταραχές Οστικής Πυκνότητας.....	23
3.4. Μέθοδοι Μέτρησης Οστικής Πυκνότητας.....	24
3.5. Δείκτες Μέτρησης Οστικής Πυκνότητας.....	25

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4°

ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ.....	27
4.1. Ορισμός.....	27
4.2. Επιδημιολογία.....	28
4.3. Λόγοι Προωρότητας.....	29
4.4. Επιπλοκές Προωρότητας.....	30
4.4.1. Επιπλοκές στο Νευρικό Σύστημα.....	30
4.4.2. Επιπλοκές των Πνευμόνων.....	31
4.4.3. Επιπλοκές στο Γαστρεντερικό Σύστημα.....	31
4.4.4. Επιπλοκές στο Καρδιαγγειακό Σύστημα.....	32
4.4.5. Επιπλοκές στη Μεταγεννητική Ανάπτυξη.....	32
4.5. Μακροχρόνιες Επιπτώσεις της Προωρότητας στην Οστική Πυκνότητα.....	33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5°

ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	35
5.1. Θεωρητικό Πλαίσιο Παρέμβασης Νεογνικού Φυσικοθεραπευτή.....	35
5.2. Φυσικοθεραπευτική Αξιολόγηση στη ΜΕΝΝ.....	36

5.3. Πρακτικό Πλαίσιο Παρέμβασης Νεογνικού Φυσικοθεραπευτή.....	37
5.3.1. Θεωρία των Δυναμικών Συστημάτων.....	38
5.3.2. Διεθνής Ταξινόμηση της Αναπηρίας-Υγείας(ICF).....	38
5.3.3. Οικογενειακό-κεντρική Προσέγγιση.....	39
5.4. Παρέμβαση στη ΜΕΝΝ.....	39

2. ΕΙΔΙΚΟΣ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ: ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ Η ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΩ Φ/Θ ΤΕΧΝΙΚΩΝ.....	40
6.1. Περίληψη.....	40
6.2. Εισαγωγή.....	41
6.3. Μέθοδοι.....	42
6.3.1. Κριτήρια επιλογής μελετών.....	42
6.3.2. Πηγές Αναζήτησης.....	42
6.3.3. Στρατηγική Αναζήτηση.....	42
6.3.4. Διαδικασία Επιλογής.....	42
6.3.5. Αξιολόγηση Συστηματικού Σφάλματος και Έλεγχος Ποιότητας Δεδομένων.....	42
6.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	43
6.4.1. Αποτελέσματα Αναζήτησης.....	43
6.4.2. Χαρακτηριστικά Μελετών.....	44
6.4.3. Αξιολόγηση Συστηματικού Σφάλματος.....	44
6.4.4. Αποτελέσματα μελετών.....	51
6.5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	53
6.6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	54
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	56

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εργασία αυτή δημιουργήθηκε με σκοπό τη μελέτη και την κατανόηση των επιπτώσεων που εμφανίζονται στην οστική πυκνότητα των πρόωρων νεογνών. Κατά τη διάρκεια της κύησης, το έμβρυο προσλαμβάνει όλα τα απαραίτητα εφόδια για να μπορέσει να «χτίσει» έναν υγιή οργανισμό. Όμως με την πρόωρη διακοπή της κύησης διαταράσσεται η φυσιολογική ανάπτυξη του νεογνού και αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης διάφορων επιπλοκών. Συγκεκριμένα τα μεταλλικά στοιχεία και ιχνοστοιχεία από τα οποία αποτελείται ο οστίτης ιστός του πρόωρου νεογνού είναι ελλιπή και χωρίς την παρέμβαση της ιατρικής ομάδα, ο μικρός ασθενής θα δυσκολευτεί στην ανάπτυξη του αλλά είναι και πολύ πιθανόν να παρουσιάσει ποικίλα προβλήματα κατά την ενήλική ζωή του. Όπως παρουσιάζεται και παρακάτω, άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα και δεν δέχθηκαν ιδιαίτερη φροντίδα όσο ήταν νεογνά, δεν κατάφεραν να επιτεύξουν την ανάλογη οστική πυκνότητα για την ηλικία τους ενώ είχαν μικρό σωματικό μέγεθος σε σχέση με τους συνομηλίκους τους. Επωφελούμενοι από τον μηχανισμό της Μηχανομορφοτροπής και της Οστικής Ιστογένεσης, οι νεογνικοί φυσικοθεραπευτές, μπορούν να βελτιώσουν την οστική πυκνότητα στα πρόωρα νεογνά εφαρμόζοντας τις κατάλληλες τεχνικές όσο αυτά βρίσκονται στη ΜΕΝΝ. Στο ειδικό μέρος παρατίθεται μια συστηματική ανασκόπηση όπου επιβεβαιώνει τη θετική συμβολή της πρώιμης φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης στην οστική πυκνότητα των πρόωρων νεογνών.

Λέξεις κλειδιά: οστική πυκνότητα, μηχανομορφοτροπή, προωρότητα, φυσικοθεραπεία.

ABSTRACT

The conduction of this assessment is aiming to the research and the comprehension of the consequences that appear at the bone mineral density of premature infants. During pregnancy, the fetus is incepting all the necessary minerals in order to be able to “build” a healthy body. However, when the gestation stops prematurely, the normal development of the neonatal gets disrupted and the risk of arising many complications is increasing. Specifically there is a shortage of the bone and trace minerals which consist the bone tissue of the premature infant and without the appropriate medical intervention, the young patient will face many difficulties on his growth and will probably develop a variety of problems while he/she will become an adult. As it will be presented later, individuals who had small gestation age and did not receive proper care while they were infants, they were not able to achieve the appropriate bone mineral density for their age and they were also smaller than their peers. Benefiting from the mechanism of Mecahntransduction and Ossification, the physical therapists can improve the bone mineral density of the premature babies with the suitable techniques. A systematic review is presented at the second part of this assessment which confirms the positive impact of the early physical therapy intervention on the bone mineral density of the premature infants.

Key words: bone mineral density, mechanotransduction, prematurity, physical therapy

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η πρώτη αναφορά στα κύτταρα έγινε το 1665 με την ανακάλυψη τους από τον Robert Hook, έναν Άγγλο φυσικό, διάσημο για την διατύπωση του νόμου της ελαστικότητας ή αλλιώς το νόμο του Hook. Ο νόμος της ελαστικότητας που αποτελεί αρχή της φυσικής ορίζεται ως η δύναμη F που χρειάζεται για να αλλάξει το μήκος ενός ελατηρίου από κάποια απόσταση x και είναι γραμμικά ανάλογη με αυτή την απόσταση ($F = kx$), όπου k είναι η αναλογική σταθερά και περιγράφει την ακαμψία του ελατηρίου. Αυτές οι μικροσκοπικές μονάδες για τη ζωή δεν εκτιμήθηκαν μέχρι τις αρχές του 1800 όταν ο Wilhelm Hiss διατύπωσε την θεωρία πως τα κύτταρα υπόκεινται στους νόμους της Μηχανικής Φυσικής. Έτσι οι δύο ανακαλύψεις του Hook «πάντρεψαν» δύο πεδία εντελώς διαφορετικά μεταξύ τους και αποτέλεσαν τη βάση για τη κατανόηση της ζωής αλλά και της κυτταρικής βιολογίας. Ενώ σήμερα η κυτταρική βιολογία δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, ένα μεγάλο της κομμάτι έχει αποκρυπτογραφηθεί από τις προσπάθειες βιολόγων, φυσικών και μηχανικών μαζί με τη συμβολή της τεχνολογίας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστική πυκνότητα στην προωρότητα είναι ένα θέμα το οποίο άρχισε να απασχολεί την επιστημονική κοινότητα τις τελευταίες δεκαετίες. Με την τεχνολογική πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια, οι επιστήμονες κατάφεραν να αποδείξουν πως η διακοπής της εγκυμοσύνης πρόωρα, έχει άμεσα και αρνητικά αποτελέσματα στην οστική πυκνότητα του νεογνού αφού τις τελευταίες εβδομάδες κύηση εναποθέεται το μεγαλύτερο ποσοστό ασβεστίου και άλλων μεταλλικών στοιχείων από τη μητέρα στο έμβρυο. Επιπλέον έχουν γίνει αρκετές έρευνες πάνω στην επίδραση που έχει η χαμηλή οστική πυκνότητα των πρόωρων νεογνών σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Βέβαια υπάρχουν και αναφορές που υποστηρίζουν πως δεν χρειάζεται η παρέμβαση της φυσικοθεραπείας γιατί κατά τη διάρκεια της εφηβείας, τα άτομα που γεννήθηκαν πρόωρα μπορούν και αποκτούν την οστική πυκνότητα που θεωρείται φυσιολογική, μέσω της διατροφής και της απλής άσκησης (Petra E Breukhoven et al., 2011). Αυτό, όμως, δεν αναιρεί το γεγονός πως τα νεογνά που γεννήθηκαν πρόωρα δεν αναπτύσσονται το ίδιο με τους συνομηλίκους τους που γεννήθηκαν σε φυσιολογικό χρόνο (Petteri Hovi et al., 2009) και πως δεν έχουν τις ίδιες ανάγκες για τις κατάλληλες ενεργειακές αποθήκες.

Για να δημιουργηθούν οι αποθήκες αυτές είναι σημαντικό τα οστά να είναι υγιή καθώς εμπεριέχουν την μεγαλύτερη ποσότητα των μετάλλων και των ιχνοστοιχείων που συμβάλλουν στην ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Μέσω της φόρτισης, της συμπίεσης και της κίνησης κυρίως ενάντια στη βαρύτητα των άκρων αλλά και των οστών ξεχωριστά,

ενεργοποιούνται μηχανισμοί οι οποίοι προάγουν την οστική αναδόμηση και επαναφέρουν την ισορροπία μεταξύ της οστικής εναπόθεσης και της οστικής απορρόφησης.

Εάν τα οστά έχουν χαμηλές τιμές σε μεταλλικά στοιχεία και δεν εφαρμοστεί πρόωμη φυσικοθεραπευτική παρέμβαση από εξειδικευμένο νεογνικό φυσικοθεραπευτή τότε είναι αρκετά πιθανόν να εμφανιστούν αλλοιώσεις στον οστικό ιστό με καταστροφικές για το άτομο, επιπτώσεις. Σίγουρα απαιτείται περαιτέρω μελέτη και έρευνα ώστε να αποσαφηνιστεί πλήρως η επίδραση της προωρότητας στην οστική πυκνότητα αλλά μέχρι τότε δεν πρέπει να αγνοούνται τα ερευνητικά σημεία που αναφέρουν πως η πρόωμη φυσικοθεραπευτική παρέμβαση μπορεί να βελτιώσει αρκετά την συνολική ανάπτυξη και την οστική υγεία. Επιπλέον όλα αυτά δεν μπορούν να επιτευχθούν χωρίς τη συμβολή και άλλων ειδικοτήτων όπως οι ιατροί, οι νοσηλευτές και οι διατροφολόγοι.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

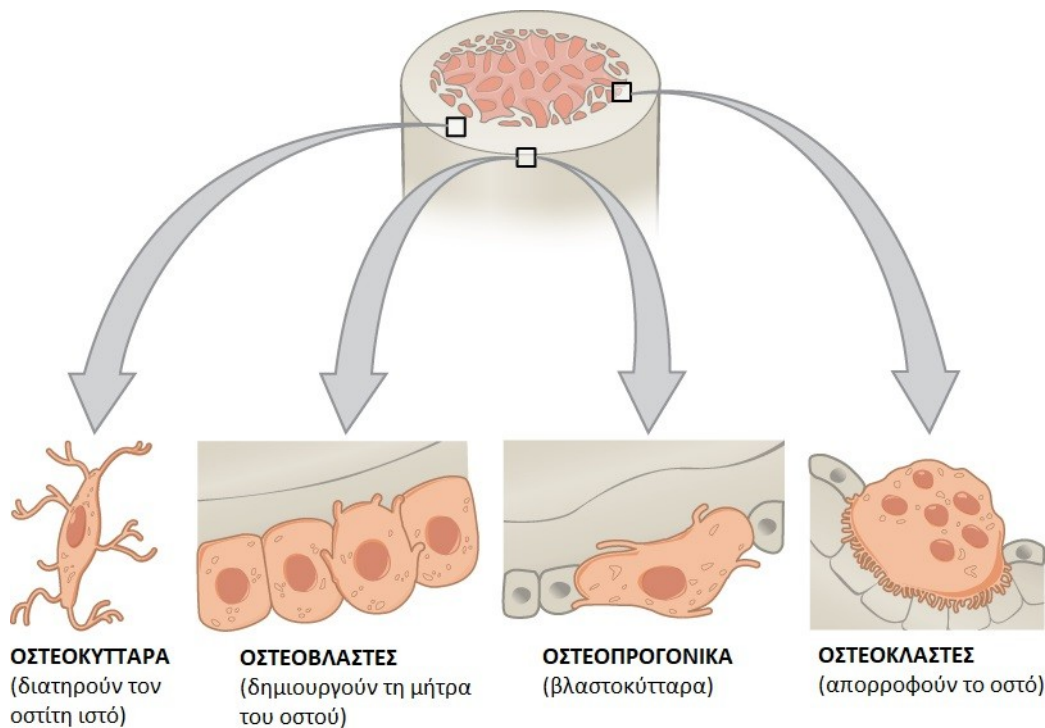
ΟΣΤΙΤΗΣ ΙΣΤΟΣ

Ο ανθρώπινος σκελετός αποτελείται συνολικά από 206 οστά, τα οποία είναι λευκού χρώματος σκληρά και ανθεκτικά όργανα όπου συνδέονται με κατάλληλο τρόπο για να τον σχηματίσουν ενώ τα οστά συνιστούν περίπου το 15% του σωματικού βάρους των ενήλικων ανδρών και το 12% των ενήλικων γυναικών. Η ύπαρξη του σκελετού στο ανθρώπινο σώμα δεν συμβάλλει μόνο στην στήριξη του αλλά διαμορφώνει το σχήμα του σώματος καθώς και χωρίς αυτόν η λειτουργία της κίνησης θα ήταν αδύνατη. Επίσης λόγω της σκληρότητας των οστών προστατεύονται όργανα και δομές που είναι ευαίσθητα-ες στην εξωτερική βία και έχουν ιδιαίτερη σημασία για τη ζωή όπως: ο εγκέφαλος, η καρδιά, οι πνεύμονες, τα ουροποιογεννητικά όργανα και ο μυελός των οστών. Τέλος αλλά εξίσου σημαντική είναι η συμμετοχή των οστών στον μεταβολισμό των ανόργανων στοιχείων του σώματος αφού αποτελούν μια σπουδαία αποθήκη για αυτά καθώς και στην παραγωγή των έμμορφων στοιχείων του αίματος, μιας και περιέχουν το μυελό των οστών. Είναι γεγονός πως η παρουσία αποθεμάτων είναι αναγκαία όχι μόνο για τη διατήρηση των οστών αλλά και για τη λειτουργία του νευρομυϊκού συστήματος. Επιπλέον κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η μητέρα εφοδιάζει το έμβρυο με τα απαραίτητα ιχνοστοιχεία από τις αποθήκες που έχει ήδη δημιουργήσει στα οστά της. Έτσι η επίτευξη ενός υγιούς ερειστικού συστήματος δεν στοχεύει μόνο στη φυσιολογική κίνηση αλλά και στη ορθότερη λειτουργία του οργανισμού (Gray, 2004) (Α.Άγιος, 2007).

Η χημική σύσταση των οστών αποτελεί από μόνη της ένα ξεχωριστό σημείο αναφοράς καθώς με την περίπλοκη δομή της εξηγούνται οι βιολογικές και δομικές λειτουργίες του οστίτη ιστού. Οι μηχανικές ιδιότητες των οστών, όπως η ελαστικότητα, η σκληρότητα και η αντοχή, οφείλονται στην οργανική και ανόργανη φύση που αποκτούν τα οστά λόγω των αντίστοιχων συστατικών. Συγκεκριμένα η οργανική ύλη αποτελεί το 1/3 του συνολικού βάρους των οστών και η ανόργανη ύλη τα υπόλοιπα 2/3. Τα κύρια συστατικά της οργανικής φύσης είναι οι ίνες κολλαγόνου τύπου I που αποτελούν το 90% της συνολικής πρωτεΐνης του οστού, και άλλες πολυάριθμες μη-κολλαγονούχες πρωτεΐνες(πρωτεογλυκάνες) που αποτελούν το υπόλοιπο 10% της συνολικής πρωτεΐνης του οστού και με την παρουσία τους προσδίδουν την αναγκαία ελαστικότητα στα οστά. Στα ανόργανα συστατικά περιέχονται σε μορφή κρυστάλλων υδροξυαπατίτου το ασβέστιο(το 99% του συνολικού ασβεστίου του σώματος εντοπίζεται στα οστά) και ο φώσφορος (85%) και σε μορφή ιχνοστοιχείων περίπου το 40% με 60% της συνολικής συγκέντρωσης νατρίου και μαγνησίου. Οι κρύσταλλοι υδροξυαπατίτου μαζί με τα ιχνοστοιχεία προκαλούν το οστό να είναι άκαμπτο και να έχει αντοχή (Dowey & Siegel, 2006)

1.1.ΟΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα οστά ως έμβιοι οργανισμοί υφίστανται συνεχώς μοντελοποίηση κατά τη διάρκεια της ζωής τους για να μπορέσουν να προσαρμοστούν στις μεταβαλλόμενες εμβιομηχανικές δυνάμεις, καθώς και αναδιαμορφώνονται με την απομάκρυνση των παλαιών, μικρών κόκκων οστού και με την αντικατάστασή τους με νέο ισχυρότερο οστίτη ιστό για τη διατήρηση της αντοχής τους (RS, 2005).Επομένως, όπως κάθε ιστός του ανθρώπινου σώματος αποτελείται από διαφορετικά κύτταρα έτσι και ο οστίτης ιστός εμπεριέχει μέσα του ξεχωριστές κυτταρικές ομάδες που δεν συναντώνται σε άλλα μέρη του σώματος. Αυτό δεν οφείλεται μόνο στην διαφορετική δομή του οστού αλλά και στις ιδιαίτερες ικανότητες που κατέχει. Τα βασικά είδη των οστικών κυττάρων είναι 3 και περιλαμβάνονται οι οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα και οι οστεοκλάστες ενώ πολλές φορές στην βιβλιογραφία αναφέρεται πως τα βασικά είδη των οστικών κυττάρων είναι 4 καθώς συμπεριλαμβάνονται τα οστεοπρογονικά κύτταρα ή τα συνδετικά κύτταρα του οστού (J. A. Buckwalter, et al. 1996.) (P. A. Downey and M. I. Siegel, 2006.).



Εικόνα 1. ΟΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ: Τα οστεοπρογονικά κύτταρα αναπτύσσονται σε οστεοβλάστες. Όταν οι οστεοβλάστες παγιδεύονται εντός της μήτρας, αλλάζει η δομή και η λειτουργία τους και γίνονται οστεοκύτταρα. Οι οστεοκλάστες αναπτύσσονται από μονοκύτταρα και μακροφάγα ενώ διαφέρουν σε εμφάνιση από όλα τα άλλα οστικά κύτταρα.

1.1.1. ΟΣΤΕΟΒΛΑΣΤΕΣ

Οι **οστεοβλάστες** είναι κυβοειδή κύτταρα που βρίσκονται κατά μήκος της οστικής επιφάνειας αποτελώντας το 4-6% του συνολικού πληθυσμού των οστικών κύτταρων (M. Capulli, R. Paone, and N. Rucci, 2014.) και που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση και την ασβεστοποίηση του κολλαγόνου τύπου I. Προέρχονται από βλαστικά κύτταρα, τα οποία καθώς αναπτύσσονται διαχωρίζονται σε προ-οστεοβλάστες και ύστερα σε ώριμους οστεοβλάστες.



Εικόνα 2. Οστεοβλάστης

Τα πολλά διακριτά δομικά χαρακτηριστικά ενός ώριμου οστεοβλάστη, όπως είναι ένας μεγάλος πυρήνας, ένα διευρυμένο σύστημα Golgi και ένα εκτενές ενδοπλασματικό δίκτυο, τον βοηθούν να συνθέτει ενεργά τη μήτρα του οστού. Επίσης, έχει μοναδικά βιοχημικά χαρακτηριστικά, όπως είναι τα υψηλά επίπεδα κολλαγόνου

τύπου I, αλκαλική φωσφατάση και οστεοκλασίνη. Οι οστεοβλάστες με όλες τις δομικές αλλά και βιοχημικές τους ιδιότητες εκκρίνουν μονοκατευθυνόμενα το οστεοειδές και δημιουργείται μια δομή στην επιφάνεια του οστού, όπως την επιθηλιακή. Στην επόμενη φάση, αυτή η δομή ασβεστοποιείται σε εξωκυττάρια συνθήκες, μια διαδικασία όπου δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα ο ρόλος των οστεοβλαστών (Cashman, K.D., Ginty, F., 2003).

1.1.2. ΣΥΝΔΕΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΟΣΤΟΥ

Τα **συνδεδετικά κύτταρα του οστού**(bone lining cells) είναι αδρανείς πεπλατυσμένοι οστεοβλάστες που βρίσκονται στην επιφάνεια του οστού και που δεν συνθέτουν ενεργά το οστό γι αυτό κι είναι γνωστά ως επιφανειακά οστεοκύτταρα. Καλύπτουν περίπου το 80% της επιφάνειας του σκελετού, όπου δρουν σαν ένα είδος φράγματος μεταξύ αίματος και οστού. Οι

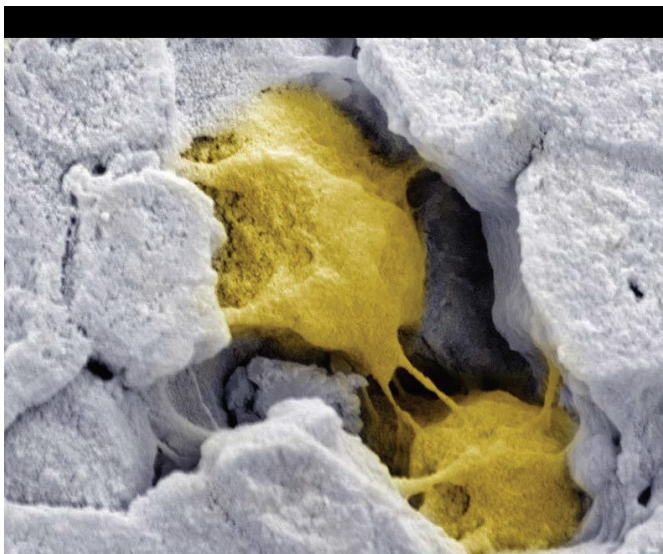


Εικόνα 3. Συνδεδετικά κύτταρα που βρίσκονται στην επιφάνεια του οστού

λειτουργίες των συνδεδετικών κύτταρων του οστού δεν είναι πλήρως κατανοητές, αλλά έχει αποδειχθεί ότι αυτά τα κύτταρα εμποδίζουν την άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των οστεοκλαστών και τη μήτρα του οστού, όταν δεν πρέπει να συμβεί η απορρόφηση οστού, και επίσης συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, παράγοντας την οστεοπροτεγερίνη (OPG) και τον υποδοχέα RANKL (T. L. Andersen, T. E. Sondergaard, K. E. Skorzynska et al., 2009)(J. R. Mosley, 2000). Επιπλέον, τα συνδεδετικά κύτταρα του οστού μαζί με άλλα οστικά κύτταρα, είναι σημαντικά συστατικά στοιχεία των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων(BMU), μια ανατομική δομή που είναι συναντάται κατά τη διάρκεια του κύκλου ανάπτυξης των οστών (V. Everts, J. M. Delaissi'e, W. Korper et al., 2002).

1.1.3. ΟΣΤΕΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα **οστεοκύτταρα** είναι τα αφθονότερα κύτταρα της ύλης του οστού (περίπου 25000 κύτταρα ανά mm^3 οστού). Ανεξάρτητα όμως από την αφθονία τους δεν είναι πλήρως κατανοητή η λειτουργία τους. Καθώς η εκκρινόμενη μήτρα που περιβάλλει τον οστεοβλάστη ασβεστοποιείται, ο οστεοβλάστη παγιδεύεται μέσα σε αυτήν ως αποτέλεσμα την αλλαγή της δομής του σε οστεοκύτταρο, το βασικό κύτταρο του ώριμου οστού και ο πιο

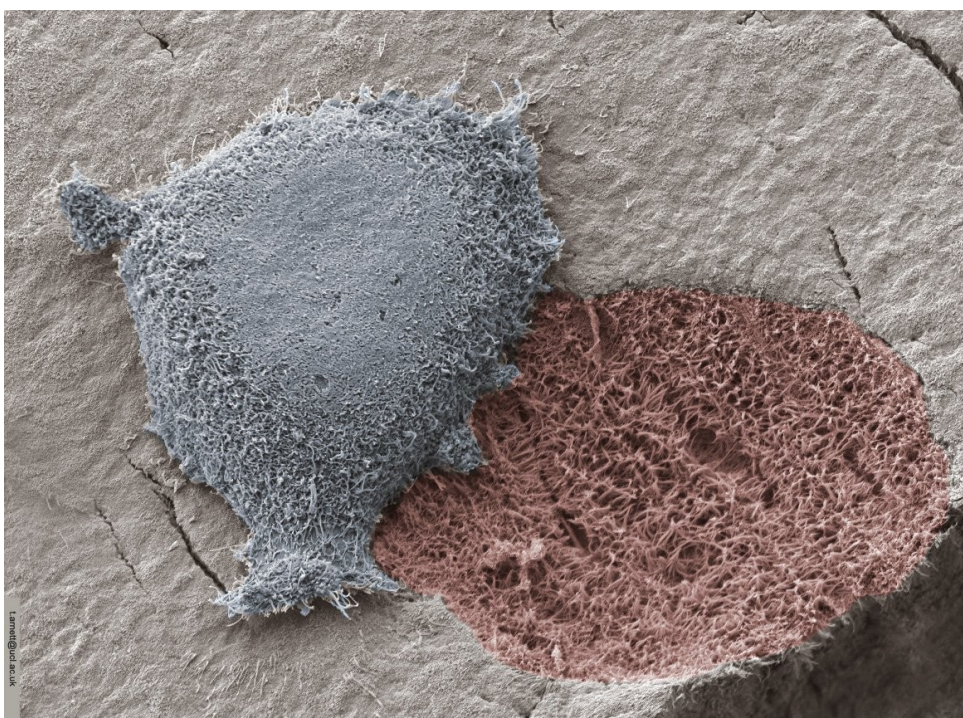


Εικόνα 4. Οστεοκύτταρα περικυκλωμένα από την μήτρα του οστού

κοινός τύπος οστικών κυττάρων. Κάθε οστεοκύτταρο βρίσκεται σε ένα χώρο που ονομάζεται βοθρίο(lacuna) και περιβάλλεται από τον οστικό ιστό. Τα οστεοκύτταρα διατηρούν σε ισορροπία τη συγκέντρωση των ορυκτών της μήτρας μέσω της έκκρισης ενζύμων. Όπως και οι οστεοβλάστες, τα οστεοκύτταρα δεν έχουν μιτωτική δραστηριότητα. Μπορούν να επικοινωνούν μεταξύ τους και να λαμβάνουν θρεπτικά συστατικά μέσω μεγάλων κυτταροπλασματικών διεργασιών που εκτελούνται μέσα στα σωληνάρια(canaliculi) τα οποία είναι κανάλια εντός της οστικής μήτρας. Τα οστεοκύτταρα είναι διαφορετικά από τους οστεοβλάστες και έχουν μακριές πρωτοπλασματικές εκτάσεις που διαπερνούν τη μήτρα του οστού και τους επιτρέπεται να διασυνδέονται και να επικοινωνούν με άλλα οστεοκύτταρα και οστεοβλάστες. Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι τα οστεοκύτταρα μπορεί να δρουν σαν αισθητήρες της μηχανικής φόρτισης εντός της μήτρας του οστού και έτσι μπορεί να κατέχουν αρκετά σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του οστού κατά την άσκηση (Cashman, K.D., Ginty, F, 2003).

1.1.4. ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΕΣ

Η δυναμική φύση του οστού σημαίνει ότι συνεχώς σχηματίζεται νέος ιστός ενώ διαλύεται ο παλιός, τραυματισμένος ή περιττός οστικός ιστός για να επισκευαστεί αυτός ή για να απελευθερωθεί ασβέστιο. Τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την οστική απορρόφηση ή διάσπαση είναι οι **οστεοκλάστες**. Συναντώνται στην οστική επιφάνεια ή μέσα στο συμπαγές οστό, είναι πολυπυρηνικά και προέρχονται από μονοκύτταρα και μακροφάγα, δύο είδη λευκών αιμοσφαιρίων, σε αντίθεση με τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα που προέρχονται από οστεογόνα κύτταρα. Οι ενεργοποιημένοι οστεοκλάστες για να απορροφήσουν το οστό είναι αναγκαίο να βρεθούν πρώτα σε ένα περικλειστο μικροπεριβάλλον. Αυτό δημιουργείται από τη σύνδεση των οστεοκλαστών με την ασβεστοποιημένη επιφάνεια από ένα οριακό χείλος συσταλμένων πρωτεϊνών, που καλείται καθαρή ζώνη ή περικλειστη ζώνη. Η σύνδεση αυτή περιέχει υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, γνωστές ως ιντεγκρίνες, που αναγνωρίζουν συγκεκριμένες πεπτιδικές ακολουθίες της μήτρας. Ο οστεοκλάστης περιβάλλει έναν επενδυμένο θάλαμο με πτυχωτές μεμβράνες και εκκρίνει αυτοπαραγόμενα πρωτόνια τα οποία μετά διαλύουν το ανόργανο υλικό του οστού. Τα πρωτεολυτικά ένζυμα, ειδικά οι καθεψίνες και οι κολλαγονάσες, συντίθενται από τους οστεοκλάστες και εκκρίνονται μέσω των πτυχωτών συνόρων στο εξωκυττάριο οστικό απορροφούμενο διαμέρισμα όπου αφομοιώνεται το κολλαγόνο. Έτσι επιτυγχάνεται η συνεχιζόμενη ισορροπία μεταξύ της αναδόμησης και της διάσπασης που είναι υπεύθυνη για τη σταθερή αλλά και λεπτεπίλεπτη διαδικασία αναμόρφωσης του οστού.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΟΣΤΙΤΗ ΙΣΤΟΥ

Τα οστικά κύτταρα και οι ιδιότητες τους δεν είναι επαρκή για να επηρεάσουν τη φύση και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά των οστών από μόνα τους. Συγκεκριμένα, τα οστά αποτελούνται από διάφορους μηχανισμούς οι οποίοι με τη σειρά τους βοηθούν στην ανάπτυξη του σκελετικού συστήματος όπως η οστική ιστογένεση και η μηχανομορφοτροπή. Αν οι παραπάνω μηχανισμοί δεν λειτουργούν με τρόπο που είναι σχεδιασμένοι ή διακοπών τότε θα εμφανιστούν διάφορα προβλήματα και θα επηρεαστούν αρκετές δομές όπως η οστική πυκνότητα. Αυτό είναι κάτι που πρέπει σίγουρα να αποφευχθεί ή προληφθεί εφαρμόζοντας έγκαιρα διάφορου τύπου παρεμβάσεις. Όμως για να καταφέρουμε να επηρεάσουμε τη διαδικασία είναι σημαντικό να γνωρίζουμε πως προκαλείται και γιατί.

2.1. ΟΣΤΙΚΗ ΙΣΤΟΓΕΝΕΣΗ

Το οστό είναι δυνατόν να σχηματισθεί με δύο τρόπους: με άμεση εφάλατωση της θεμέλιας ουσίας που εκκρίνεται από τις οστεοβλάστες(ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση) ή με εναπόθεση οστικής θεμέλιας ουσίας σε προϋπάρχουσα θεμέλια ουσία χόνδρου(ενδοχόνδρια οστεοποίηση). Και στις δύο διεργασίες, ο πρωτοσχηματιζόμενος οστίτης ιστός είναι πρωτογενής ή δικτυωτός. Το πρωτογενές οστό είναι προσωρινό και γρήγορα αντικαθίσταται από το οριστικό, πεταλιώδες ή δευτερογενές οστό. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των οστών, περιοχές του πρωτογενούς οστού, περιοχές απορρόφησης και περιοχές του δευτερογενούς οστού εμφανίζονται η μια δίπλα στην άλλη. Αυτός ο συνδυασμός σύνθεσης και απομάκρυνσης του οστού(ανακατασκευής) συμβαίνει όχι μόνο στα αναπτυσσόμενα οστά, αλλά και σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ενήλικα, αν και ο ρυθμός της μεταβολής σε ενήλικες εμφανίζει σημαντική επιβράδυνση.

2.1.1. ΕΝΔΟΜΕΜΒΡΑΝΩΔΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΣΗ

Η ενδομεμβρανώδης οστεοποίηση, πηγή σχηματισμού των περισσότερων από τα πλατέα οστά, έχει αυτό το όνομα επειδή λαμβάνει χώρα μέσα σε συμπυκνώσεις μεσεγγυματικού ιστού. Η διεργασία αυτή συμβάλλει επίσης στην αύξηση των βραχέων οστών και στην πάχυνση των μακρών οστών.

Στη στιβάδα συμπύκνωσης του μεσεγγύματος, το σημείο έναρξης της οστεοποίησης ονομάζεται πρωτογενές κέντρο οστεοποίησης. Η διεργασία αρχίζει όταν ομάδες κυττάρων

διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες. Οι οστεοβλάστες παράγουν θεμέλια ουσία του οστού και ακολουθεί η εναπόθεση αλάτων ασβεστίου, με αποτέλεσμα τον εγκλωβισμό μερικών οστεοβλαστών, οι οποίες μετατρέπονται τότε σε οστεοκύτταρα. Αυτές οι νησίδες αναπτυσσόμενου οστού σχηματίζουν τοιχώματα που αφορίζουν επιμηκυμένες κοιλότητες, οι οποίες περιέχουν τριχοειδή αγγεία, κύτταρα του μυελού των οστών και αδιαφοροποίητα κύτταρα. Αρκετές τέτοιες ομάδες αναπτύσσονται σχεδόν συγχρόνως στο κέντρο οστεοποίησης, με αποτέλεσμα η ένωση των τοιχωμάτων να δίνει στο οστό μια σπογγώδη υφή. Ο συνδετικός ιστός που παραμένει μεταξύ των οστέινων τοιχωμάτων διαπερνάται από τα αναπτυσσόμενα αιμοφόρα αγγεία. Επιπλέον, τα αδιαφοροποίητα μεσεγγυματικά κύτταρα δίνουν γένεση σε κύτταρα του μυελού των οστών. Τα κέντρα οστεοποίησης ενός οστού αναπτύσσονται ακτινοειδώς και τελικά ενώνονται μεταξύ τους, αντικαθιστώντας τον αρχικό συνδετικό ιστό. Στα πλατέα οστά του κρανίου, υπάρχει αξιοσημείωτη επικράτηση του σχηματισμού οστού έναντι της απορρόφησης οστού τόσο στην εσωτερική όσο και στην εξωτερική επιφάνεια. Με τον τρόπο αυτό, προκύπτουν δύο στιβάδες συμπαγούς οστού (έσω και έξω πλάκες) ενώ η κεντρική μοίρα (διπλόη) διατηρεί την σπογγώδη υφή της. Το τμήμα της στιβάδας του συνδετικού ιστού που δεν οστεοποιείται δίνει γένεση στο ενδόστεο και το περίοστεο του ενδομεμβρανώδους οστού.

2.1.2. ΕΝΔΟΧΟΝΔΡΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΙΗΣΗ

Η ενδοχόνδρια οστεοποίηση λαμβάνει χώρα μέσα σε ένα τμήμα υαλοειδούς χόνδρου, του οποίου το σχήμα μοιάζει κατά προσέγγιση με το σχήμα του οστού που πρέπει να σχηματιστεί. Αυτός ο τύπος οστεοποίησης είναι κυρίως υπεύθυνος για το σχηματισμό των βραχέων και μακρών οστών.

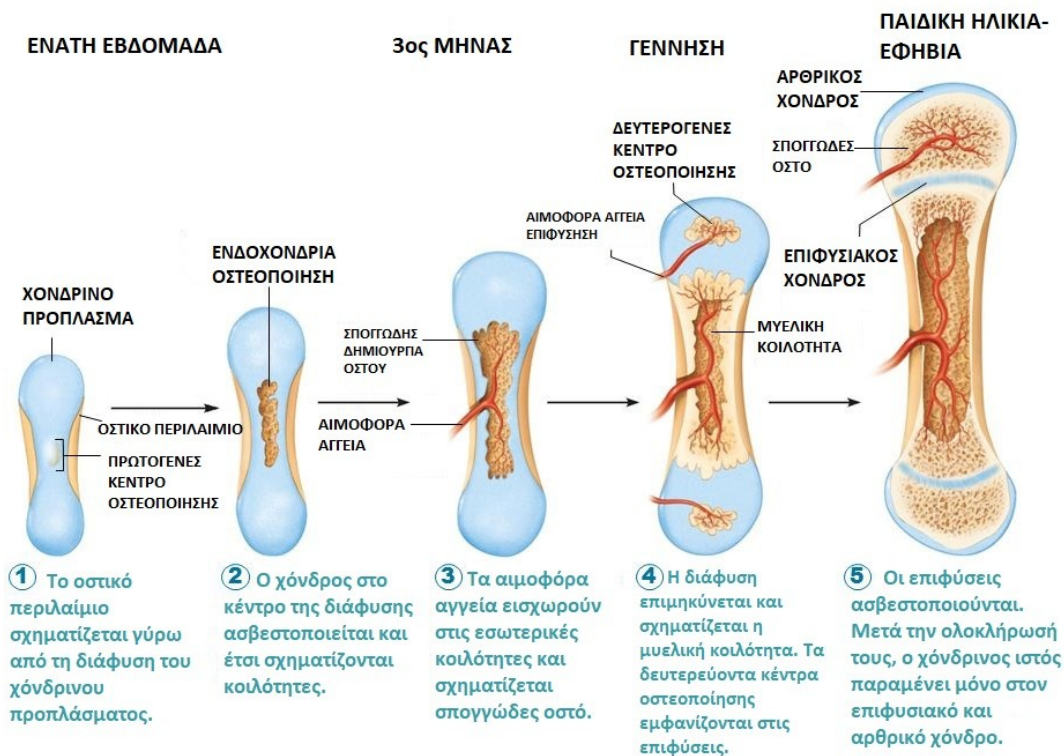
Η ενδοχόνδρια οστεοποίηση ενός μακρού οστού περιλαμβάνει την εξής αλληλουχία γεγονότων. Αρχικά, ο πρώτος οστίτης ιστός εμφανίζεται ως ένας κοίλος οστικός κύλινδρος που περιβάλλει τη μεσαία περιοχή του χόνδρινου προπλάσματος. Αυτή η δομή, το οστικό περιλαίμιο, παράγεται με ενδομεμβρανώδη οστεοποίηση μέσα στο τοπικό περιχόνδριο. Στο επόμενο βήμα, ο τοπικός χόνδρος υφίσταται μια εκφυλιστική διεργασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου με μεγέθυνση των κυττάρων (υπερτροφία) και αποτιάνωση της θεμέλιας ουσίας, γεγονός οδηγεί σε μία τρισδιάστατη δομή που σχηματίζεται από τα υπολείμματα της ασβεστοποιημένης ουσίας του χόνδρου. Αυτή η διεργασία αρχίζει στην κεντρική περιοχή του χόνδρινου προπλάσματος (διάφυση), όπου τα αιμοφόρα αγγεία διαπερνούν το οστικό περιλαίμιο –που έχει προηγουμένως διατρυπηθεί από τους οστεοκλάστες- φέρνοντας οστεοπρογονικά κύτταρα στην περιοχή αυτή.

Εν συνέχεια οι οστεοβλάστες προσκολλώνται στην ασβεστοποιημένη θεμέλια ουσία του χόνδρου και παράγουν συνεχείς στιβάδες πρωτογενούς οστού που περιβάλλουν τα υπολείμματα της χόνδρινης θεμέλιας ουσίας. Στο στάδιο αυτό ο ασβεστοποιημένος χόνδρος εμφανίζεται βασεόφιλος και το πρωτογενές οστό ηωσινόφιλο. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται το πρωτογενές κέντρο οστεοποίησης. Έπειτα, εμφανίζονται τα δευτερογενή κέντρα οστεοποίησης στις βολβώδεις διογκώσεις, που βρίσκονται στα άκρα του χόνδρινου προπλάσματος (επιφύσεις). Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και της ανακατασκευής τους, το πρωτογενές και τα δευτερογενή κέντρα οστεοποίησης δημιουργούν κοιλότητες που βαθμιαία πληρούνται από το μυελό των οστών.

Στα δευτερογενή κέντρα οστεοποίησης, ο χόνδρος παραμένει σε δύο περιοχές: στον αρθρικό χόνδρο, ο οποίος διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ενήλικα και δεν συμβάλλει στην κατά μήκος αύξηση του οστού και στον επιφυσιακό χόνδρο, επίσης ονομαζόμενο συζευκτικό χόνδρο, ο οποίος συνδέει τις δύο επιφύσεις με τη διάφυση. Ο επιφυσιακός χόνδρος είναι υπεύθυνος για την κατά μήκος αύξηση του οστού και εξαφανίζεται στους ενήλικες, γεγονός που εξηγεί την παύση της ανάπτυξης στον ενήλικα βίο.

Η σύγκλιση των επιφύσεων ακολουθεί μια χρονολογική σειρά ανάλογα με κάθε οστό και συμπληρώνεται στο 20^ο περίπου έτος της ηλικίας. Εξετάζοντας τον αναπτυσσόμενο σκελετό με ακτίνες X είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η «οστική ηλικία» ενός νεαρού ατόμου, σημειώνοντας ποιες επιφύσεις είναι ανοικτές και ποιες έχουν συγκλεισθεί. Όταν οι επιφύσεις έχουν συγκλεισθεί, η κατά μήκος ανάπτυξη των οστών γίνεται αδύνατη, αν και η αύξηση τους σε πλάτος είναι ακόμα δυνατή.

Συνοπτικά, η κατά μήκος ανάπτυξη ενός μακρού οστού γίνεται με τον πολλαπλασιασμό των χονδροκυττάρων στο συζευκτικό χόνδρο, προς την πλευρά της επίφυσης. Συγχρόνως, χονδροκύτταρα της διαφυσιακής πλευράς του συζευκτικού χόνδρου εμφανίζουν υπερτροφία, η θεμέλια τους ουσία ασβεστοποιείται και τα κύτταρα πεθαίνουν. Οι οστεοβλάστες εναποθέτουν μια στιβάδα πρωτογενούς οστού στην ασβεστοποιημένη χόνδρινη θεμέλια ουσία. Επειδή οι ρυθμοί αυτών των δύο αντίθετων γεγονότων (πολλαπλασιασμός και καταστροφή) είναι περίπου ίσοι, το πάχος του συζευκτικού χόνδρου δε μεταβάλλεται, αλλά ο ίδιος μετατοπίζεται μακριά από το μέσο της διάφυσης, με αποτέλεσμα την κατά μήκος αύξηση του οστού (Luiz Carlos Junqueira, Jose Carneiro. 2003)



Εικόνα 6. Η οστεοποίηση σε στάδια.

2.2. ΜΗΧΑΝΟΜΟΡΦΟΤΡΟΠΗ

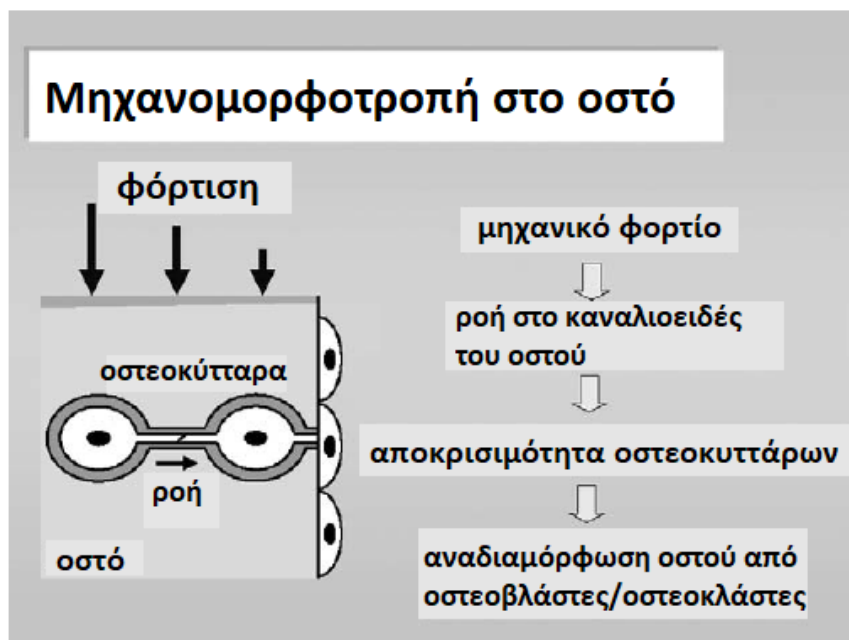
Μετά από πολλές ερευνητικές προσπάθειες και αρκετά χρόνια μελέτης η αντίληψη για τη μορφή και τον ρόλο των κυττάρων έχει πια αλλάξει. Τα κύτταρα δεν θεωρούνται πια ως ένα παχύρρευστο κυτταρόπλασμα που περιβάλλεται από μία μεμβράνη και εμπεριέχει έναν πυρήνα και διασκορπισμένα σωματίδια στο εσωτερικό του με τις λειτουργίες του να είναι ελάχιστα κατανοητές. Σε αντίθεση τα κύτταρα έχουν έναν δυναμικό χαρακτήρα αφού διαθέτουν τον δικό τους κυτταροσκελετό δηλαδή ένα εσωτερικό μοριακό πλαίσιο που μπορεί να αισθανθεί, να παράγει και να αντιδράσει στις δυνάμεις που ασκούνται στη μεμβράνη του. Επίσης τα κύτταρα έχουν την μηχανική να αισθάνονται και να αποκρίνονται στη σχετική δυσκαμψία του εξωκυττάριου χώρου (Moore SW, Roca-Cusachs P, Sheetz MP, 2010). Είναι ικανά να παραμορφωθούν, να μεταναστεύσουν, να πολλαπλασιαστούν, να διαφοροποιηθούν ή να δράσουν στο περιβάλλον τους σύμφωνα με τα ερεθίσματα που λαμβάνουν από το περιβάλλον τους άσχετα αν είναι χημικά ή μηχανικά. Έτσι εξηγείται πως για την αύξηση και την ανάπτυξη των οστών και κατ επέκταση της οστικής πυκνότητας απαιτείται η παρουσία ενός πολύπλοκου μηχανισμού του οργανισμού ο οποίος ονομάζεται **Μηχανομορφοτροπή** και ορίζεται ως η διαδικασία στην οποία οι μηχανικές φορτίσεις μετατρέπονται σε βιοχημικά

σήματα και έπειτα αφομοιώνονται ως κυτταρικές αντιδράσεις (Huang, H., Kamm, R. D., and Lee, R. T. 2004). Στην ουσία είναι απόδειξη της θεωρίας του Hiss βασισμένος στις δύο ανακαλύψεις του Hook. Έτσι η Μηχανομορφοτροπή παίζει σημαντικό ρόλο στην φυσιολογία πολλών ιστών περιλαμβάνοντας και τα οστά in vivo. Η μηχανική φόρτιση μπορεί να μειώσει την οστική αναρρόφηση και αυξήσει την οστική αναδόμηση. Στα οστά η διαδικασία της μηχανομορφοτροπής μπορεί να χωριστεί σε 4 ξεχωριστά στάδια: (1) της μηχανικής ζεύξης, (2) της βιοχημικής ζεύξης, (3) της μετάδοσης του σήματος και (4) της απόκρισης του κυττάρου.

1. Κατά τη μηχανική ζεύξη, τα μηχανικά φορτία, σε συνθήκες in vivo, προκαλούν παραμορφώσεις στο οστό οι οποίες με τη σειρά τους πυροδοτούν διατάσεις εντός των οστικών κυττάρων, ευθυγραμμίζουν τη μήτρα του οστού και έπειτα προκαλούν την κίνηση του υγρού εντός του καναλοειδές του οστού. Οι δυναμικές φορτίσεις, οι οποίες σχετίζονται με εξωκυτταρική ροή υγρού και τη δημιουργία δυναμικών ροής εντός του οστού, είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος για τη ενεργοποίηση του σχηματισμού νέου οστού σε in vivo συνθήκες. Τα οστικά κύτταρα ,σε συνθήκες in vitro, διεγείρονται για να παράγουν δευτερογενείς αγγελιοφόρους όταν εκτίθενται στην ροή του υγρού ή στη μηχανική διάταση.
2. Κατά τη βιοχημική ζεύξη, οι πιθανοί μηχανισμοί ζεύξης των μηχανικών σημάτων σε ενδοκυτταρικά βιοχημικά σήματα σε κυτταρικό επίπεδο περιλαμβάνουν τους μηχανισμούς τη μεταγωγής της δύναμης μέσω της πυρηνικής κυτταροσκελετικής εσωτερικής δομής της ιντεγκρίνης, των καναλιών κατιόντων που ενεργοποιούνται με τη διάταση εντός της κυτταρικής μεμβράνης, των μονοπατιών εξαρτώμενα από την G-πρωτεΐνη και των συνδέσμων μεταξύ του κυτταροσκελετού και των μονοπατιών της φωσφολιπάσης Γ ή της φωσφολιπάσης Α. Η στενή αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των μονοπατιών μπορεί να υποδηλώσει ότι ολόκληρο το κύτταρο είναι ένας μηχανοϋποδοχέας και πως υπάρχουν πολλά διαφορετικά μονοπάτια διαθέσιμα για τη μεταγωγή του μηχανικού σήματος.
3. Κατά τη μεταγωγή του σήματος, οι οστεοβλάστες, οι οστεοκλάστες και τα συνδετικά κύτταρα του οστού μπορεί να δράσουν σαν αισθητήρες των μηχανικών σημάτων και έτσι μπορεί να μεταδοθεί το σήμα μέσω των κυτταρικών διεργασιών που συνδέονται με διακλαδώσεις. Αυτά τα κύτταρα παράγουν ,επίσης, παρακρινικούς παράγοντες οι οποίοι μπορούν να προκαλέσουν τα οστεοπρογονίδια να μετατραπούν σε οστεοβλάστες και να προσκολληθούν στην επιφάνεια του οστού. Οι αναπτυξιακοί

παράγοντες τύπου ινσουλίνης και οι προσταγλανδίνες είναι πιθανοί υποψήφιοι ως ενδιάμεσοι σύνδεσμοι για τη μετάδοση του σήματος.

4. Κατά την απόκριση του κυττάρου, τα αποτελέσματα της μηχανικής φόρτισης εξαρτώνται από το μέγεθος, τη διάρκεια, και τον ρυθμό της εφαρμοζόμενης πίεσης. Η μεγαλύτερης διάρκειας και μικρότερου εύρους φόρτιση έχει τα ίδια αποτελέσματα στο σχηματισμό όπως η φόρτιση με μικρή διάρκεια και μεγαλύτερο εύρος. Η φόρτιση πρέπει να είναι κυκλική(κατά μήκος του άξονα) για να διεγερθεί ο σχηματισμός του νέου οστού. Η γήρανση μειώνει σημαντικά τα οστεογονικά αποτελέσματα της μηχανικής φόρτισης in vivo. Επιπλέον, κάποιες ορμόνες ίσως αλληλεπιδρούν με τα τοπικά μηχανικά σήματα για να αλλάξουν την ευαισθησία των υποδοχέων ή των κυττάρων στη μηχανική φόρτιση (Duncan RL1, Turner CH. 1995).



Εικόνα 7. Μηχανομορφοτροπή

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

3.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η **οστική πυκνότητα** είναι ένας ιατρικός όρος που ορίζει την ποσοτική μέτρηση της περιεκτικότητας των οστών σε μεταλλικά στοιχεία και υπολογίζεται ως η ποσότητα ιχνοστοιχείων ανά τετραγωνικό εκατοστό οστού ενώ χρησιμοποιείται και στην κλινική ιατρική ως έμμεσος δείκτης οστεοπόρωσης και κινδύνου κατάγματος (U.S. National Library of Medicine). Η οστική πυκνότητα μπορεί να αναλυθεί στα 3 επίπεδα της βιολογικής οργάνωσης του οστού δηλαδή σε επίπεδο: του οστικού υλικού, των τμημάτων του δοκιδωτού και φλοιώδους ιστού και σε ολόκληρο το οστό (Rauch F, Schoenau E, 2001).

3.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Υπάρχουν αρκετές αναφορές πως η οστική πυκνότητα συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το ύψος, το βάρος, την συνολική επιφάνεια του σώματος, την εφηβική κατάσταση και την ηλικία των οστών (Boot AM, et al., 1997) (Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD, 1990). Παρ' όλα αυτά δεν έχουν παρατηρηθεί σταθερές διαφορές μεταξύ των αγοριών και των κοριτσιών όπως και στα παιδιά διαφορετικών φυλών όσο βρίσκονται στην παιδική ηλικία και στην εφηβεία σε αντίθεση με την νεαρή ενήλικη ζωή που λόγω γενετικών και περιβαλλοντολογικών παραγόντων οι τιμές στην οστική πυκνότητα των αντρών και των γυναικών καθώς και των ατόμων από διαφορετικές φυλές διαφοροποιείται αρκετά (Southard RN, Morris JD, et al 1991) (Thomas KA, Cook SD, Bennett JT, Whitecloud TS III, Rice JC 1991). Πιο συγκεκριμένα ,μετά την εφηβεία, η οστική πυκνότητα των ανδρών αυξάνεται με ταχύτατους ρυθμούς, με αποτέλεσμα στην ενηλικίωση να είναι 30%-50% μεγαλύτερη από των γυναικών. Αφού επιτευχθεί η μέγιστη οστική πυκνότητα (Peak Bone Mass) –περίπου στο 30^ο έτος της ηλικίας των ανδρών και στο 25^ο έτος της ηλικίας των γυναικών- είναι αναγκαίο να διατηρηθεί σε υψηλά επίπεδα διότι μετά το 40^ο έτος των αντρών ξεκινάει με βραδύ ρυθμό η επιδείνωση της οστικής ανακατασκευής ενώ στις γυναίκες μετά το 50^ο έτος με ταχύ ρυθμό, έτσι ώστε να αυξάνεται συνεχώς ο κίνδυνος πρόκλησης της οστεοπόρωσης. (WHO, 2004). Η μείωση της οστικής πυκνότητας οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, με τον καθένα να επηρεάζει διαφορετικές πτυχές της. Η πρόωρη εμμηνόπαυση προκαλεί την μείωση των οιστρογόνων, ορμόνες πολύ σημαντικές για τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, και έτσι τα οστά γίνονται περισσότερο εύθραυστα με απόρροια αυτού τα αυξημένα ποσοστά

οστεοπόρωσης στις γυναίκες. Είναι αναγκαίο να αναφερθεί πως στους ενήλικες διαφορετικών φυλών έχουν παρατηρηθεί διαφορετικές τιμές στην οστική πυκνότητα, ειδικά τα άτομα από τη μαύρη φυλή παρουσιάζουν 10% περισσότερη μέγιστη οστική πυκνότητα από τα άτομα της λευκής φυλής ενώ τα άτομα της κίτρινης φυλής παρουσιάζουν 10% λιγότερη μέγιστη οστική πυκνότητα από τα άτομα της λευκής φυλής (Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, et al. 1994). Υπάρχουν αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία πως και η κληρονομικότητα είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει την οστική πυκνότητα. Ακόμα δεν έχει κατανοηθεί πλήρως ο μηχανισμός αλλά θεωρείται πως τα γονίδια που συσχετίζονται με τους υποδοχείς της βιταμίνη D και των οιστρογόνων όπως και τα γονίδια που εμπλέκονται στην παραγωγή διάφορων δομικών στοιχείων της οστικής μάζας(π.χ. κολλαγόνο, καλσιτονίνη κτλ), οφείλονται για τις μεταβολές αυτές και κληρονομούνται από γενιά σε γενιά. Αυτό λειτουργεί όχι μόνο σαν ένας πιθανός προγνωστικός δείκτης αλλά και ως ένα σημείο πρόληψης που δεν πρέπει να αγνοείται. (Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, et al. 1990). Το ασβέστιο ως κύριο συστατικό της ανόργανης ύλης του οστού είναι αναγκαίο να διατηρείται στα φυσιολογικά επίπεδα διότι η μείωση του θα προκαλέσει αλλοιώσεις στη χημική σύσταση της οστικής πυκνότητας και θα εμφανιστούν διάφορες επιπλοκές στον οργανισμό. Έτσι είναι σημαντική η καθημερινή πρόσληψη ασβεστίου από τις τροφές όπως και από ειδικά συμπληρώματα διατροφής που δίνονται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις δηλαδή όταν η πρόσληψη των αναγκαίων ποσοτήτων ασβεστίου δεν είναι επαρκής μόνο από τις τροφές. Σε συνάρτηση με την πρόσληψη του ασβεστίου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πρόσληψη της βιταμίνης D η οποία κατέχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του οστίτη ιστού. Αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί τελείως ο τρόπος επίδρασής της, έχει διαπιστωθεί πως η βιταμίνη D σχετίζεται κυρίως με τον μεταβολισμό και με την ομοιόσταση των μεταλλικών στοιχείων στα οστά. Επιπλέον η πρόκληση και η αναστολή της οστεοβλαστικής διαδικασίας επηρεάζεται άμεσα από την παρουσία της βιταμίνης D, ανάλογα με το χρονικό στάδιο στο οποίο βρίσκεται η παραπάνω διαδικασία. (Carmeliet GC Verstuyf A, Daci E, Bouillon R.,; 1999)(Marks SC, Hermey DC, 1996). Εξίσου σημαντική είναι και η επίδραση της βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της απορρόφησης του ασβεστίου στο έντερο καθώς και στην προαγωγή της παραγωγής και της έκκρισης της παραθυροειδούς ορμόνης (Goltzman D, Miao D, Panda DK, Hendy GN. 2004). Όπως η συγκέντρωση του ασβεστίου μπορεί να βελτιωθεί με την διατροφή έτσι και δίαιτες πλούσιες σε τροφές με βιταμίνη D βοηθούν τον οργανισμό επαναφέρει τα επίπεδα βιταμίνης D σε φυσιολογικές τιμές (Marks SC Jr, Popoff SN. 1988). Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων πρωτεϊνών, φυτικών ινών και χλωριούχου νατρίου προτείνεται να αποφεύγεται καθώς υπάρχει η υποψία πως τα παραπάνω στοιχεία έχουν έντονη ασβεστιουρική δράση και σε συνδυασμό με την χαμηλή πρόσληψη

ασβεστίου διαταράσσονται τα επίπεδα συγκέντρωσης του ασβεστίου στα οστά με άμεση επίδραση στην οστική πυκνότητα. (Wengreen HJ, Munger RG, Cutler DR, et al. 2004). Βάσει ερευνών αποδείχθηκε πως το κάπνισμα όπως και η κατανάλωση αλκοόλ και ροφημάτων ,με κύριο συστατικό την καφεΐνη, σε υπερβολικές ποσότητες είχε ως αποτέλεσμα την επιδείνωση της υγείας των οστών. Αυτό οφείλεται στην ανασταλτική δράση των ουσιών που περιέχονται στα τσιγάρα και στο αλκοόλ οι οποίες εμποδίζουν τη σωστή λειτουργία των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών όπως και την μεταφορά των σημάτων μεταξύ των κυττάρων. Επιπλέον παρατηρούνται αλλοιώσεις κατά τη διαφοροποίηση των οστικών κυττάρων αλλά και αύξηση του συνολικού σωματικού βάρους. (Maurel, D. B., Boisseau, N., Benhamou, C. L., & Jaffre, C. (2011). Η έλλειψη σωματικής άσκησης έχει άμεση και αρνητική επίδραση στην οστική πυκνότητα καθώς κατά τη διάρκεια της τα οστά δέχονται πληθώρα μηχανικών ερεθισμάτων τα οποία μεταφράζονται σε βιοχημικά ερεθίσματα και ενεργοποιούν τα οστικά κύτταρα. Αυτά με τη σειρά τους αντιδρούν και προκαλούνται διεργασίες εντός των οστών όπως η οστεοποίηση (Uthoff HK, Jaworski ZF, 1978).

3.3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Η οστική πυκνότητα εξαρτάται άμεσα από τη δυναμική φύση των οστών καθώς οι διάφορες αλλαγές που συμβαίνουν στον οστίτη ιστό την επηρεάζουν όπως και το αντίθετο. Έτσι σε πολλές διαταραχές των οστών παρατηρούνται και διαταραχές στην πυκνότητα των ιχνοστοιχείων τους με αποτέλεσμα ο οργανισμός να ασθενεί και πολλές φορές να βρίσκεται σε κίνδυνο. Οι διαταραχές της οστικής πυκνότητας κατηγοριοποιούνται βάσει του σημείου που εντοπίζεται η βλάβη(π.χ. στην ομοιόσταση του οστού) ενώ υπάρχει και η κατηγορία με τα φαρμακευτικά παρασκευάσματα που προκαλούν αλλοιώσεις στα οστά με αποτέλεσμα τις προαναφερόμενες διαταραχές.

A. Διαταραχές στην ομοιόσταση των ιχνοστοιχείων του οστού:

- i. Ραχίτιδα και οστεομαλακία, υπερπαραθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός, υπερθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, Νόσος Cushing.

B. Διαταραχές στην ισορροπία της οστικής αναδιαμόρφωσης:

- ii. Νόσος Paget, οστεοπόρωση, οστεοπέτρωση

Γ. Διαταραχές στην παραγωγή κολλαγόνου:

- iii. Ατελής οστεογένεση, σκορβούτο, σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Ehlers Danlos

Δ. Φαρμακευτικά παρασκευάσματα που επηρεάζουν την οστική πυκνότητα:

- iv. τα γλυκοκορτικοειδή, η ηπαρίνη, η βαρφαρίνη, η κυκλοσπορίνη, η μεδροξυπρογεστερόνη, τα κυτταροστατικά, οι ορμόνες θυρεοειδούς, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, τα αντιρευματικά και τα διφωσφονικά (Kanis JA, Johnell O, Gullberg BO, Allander E, Dilzen G, et al., 1992).

3.4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Οι μέθοδοι μέτρησης οστικής πυκνότητας ποικίλουν σε ποσότητα αλλά και σε χαρακτηριστικά καθώς η προσέγγιση της οστικής πυκνότητας διαφέρει σε κάθε μέτρηση. Οι μέθοδοι μέτρησης χωρίζονται ως εξής:

- i. Μορφομετρικές
- ii. Οπτική Φωτοπυκνομετρία
- iii. Απορρόφηση Φωτονίων
- iv. Αξονική Τομογραφία
- v. Ενεργοποίηση Νετρονίων

A) Οι **μορφομετρικές μετρήσεις** στηρίζονται σε παρατηρήσεις που γίνονται σε απλές ακτινογραφίες ορισμένων οστών του σκελετού και στις οποίες εντάσσονται η ποιοτική και η ποσοτική μέτρηση με την πρώτη να είναι αρκετά απλή αλλά ανακριβής ενώ η δεύτερη χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

B) Η **οπτική φωτοπυκνομετρία** είναι μια από τις παλιότερες τεχνικές μέτρησης της οστικής πυκνότητας αλλά αποφεύγεται η χρήση της καθώς αδυνατεί να διαχωρίσει την πυκνότητα των οστών από αυτή των μαλακών μορίων (H. K. Genant, K. Engelke and S. Prevrhal 2008).

Γ) Η μέθοδος της **απορρόφησης φωτονίων** είναι από τις πιο σύγχρονες μεθόδους που αναπτύχθηκαν για τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας. Η δέσμη φωτονίων που εκπέμπεται από ραδιενεργές πηγές απορροφάται ανάλογα από την περιεκτικότητα του οστού σε άλατα. Η δέσμη φωτονίων αρχικά ήταν μία (**Single Photon Absorptiometry: SPA**) αλλά λόγω του χαμηλού ποσοστού ακρίβειας της μεθόδου αυτής, τροποποιήθηκε και οι δέσμες έγιναν **δύο [απορρόφηση φωτονίων με δύο δέσμες (Dual Photon Absorptiometry: DPA)]**. Έτσι οι μετρήσεις έγιναν πιο ακριβείς αφού η δεύτερη δέσμη φωτονίων απορροφάται από τους μαλακούς ιστούς και το λίπος που περιβάλλουν το οστό οπότε μειώνεται η απόκλιση από τη πραγματική τιμή. Έπειτα αναπτύχθηκαν δύο μέθοδοι που χρησιμοποιούν **Ακτίνες X διπλής δέσμης (Dual Energy X-Ray Absorptiometry: DEXA)** και που βασίζονται στην

απορρόφηση φωτονίων αλλά εκμεταλλεύονται όλες τις δυνατότητες και τα πλεονεκτήματα των ακτινών X. Συγκεκριμένα η λυχνία εκπομπής των δεσμών στη μέθοδο DEXA, σε σχέση με τις μεθόδους SPA και DPA, έχει αρκετά μεγαλύτερη διάρκεια ζωής αν και η ακρίβεια της μεθόδου δεν ξεπερνάει τις άλλες δύο, έχει πολύ καλή αναπαραγωγικότητα (Laskey MA1.1996)

Δ) Η μέθοδος της **αξονικής τομογραφίας** χρησιμοποιήθηκε από τους κλινικούς τα τελευταία χρόνια αφού διαθέτει την ικανότητα να υπολογίζει την οστική πυκνότητα αποκλειστικά στον σπογγώδη ιστό του οστού ενώ στην περίπτωση της μία δέσμης φωτονίων μετράται σπογγώδης και φλοιώδης ιστός και στις δύο δέσμες κυρίως μεν σπογγώδης, αλλά και φλοιώδης. Η ακρίβεια της τεχνικής αυτής είναι αρκετά ικανοποιητική αλλά ο εξεταζόμενος εκτίθεται σε μεγάλα ποσά ακτινοβολίας σε σχέση με τις μεθόδους απορρόφησης φωτονίων.

Ε) Η **ενεργοποίηση νετρονίων** είναι μία μέθοδος η οποία μετράει με ακρίβεια την ποσότητα του ασβεστίου στο σώμα αφού το 99% αυτού βρίσκεται στα οστά. Αν και έχει ακρίβεια στα αποτελέσματα των μετρήσεων, αποφεύγεται διότι ο εξοπλισμός είναι πολύπλοκος στη χρήση του και ιδιαίτερα ακριβός. Επίσης κατά την έκθεση στην ενεργοποίηση νετρονίων, ο ασθενής δέχεται μεγάλα ποσά ακτινοβολίας, κάτι που θεωρείται ως ανασταλτικός παράγοντας και η μέθοδος αυτή δεν συνιστάται σε περιπτώσεις που χρειάζεται επαναληψιμότητα (Arnold I. Brenner, June Koshy, MD, Jose Morey, MD, Cheryl Lin, MD, Jason DiPoce, MD 2012).

ΣΤ) Στις άλλες εντάσσονται οι εξής: α) **βιοψία οστών**, β) **ισοζύγιο ασβεστίου**, γ) **κινητική ραδιενεργού ασβεστίου** και η δ) **ολόσωμη σκελετική πρόσληψη διφωσφορικών**.

3.5. ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ

Το 1994 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) πρότεινε ως ορισμό της οστεοπόρωσης τις μετρήσεις της οστικής πυκνότητας στις περιοχές τις σπονδυλικής στήλης, ισχίου και πήχη σε μονάδες τυπικών αποκλίσεων (Standard Deviations - SD) με την ονομασία T-score (Kanis, J.A., 1994). Το T-score είναι μια ένδειξη για το πόσο υψηλότερη ή χαμηλότερη είναι η οστική πυκνότητα από την πυκνότητα οστού ενός υγιούς 30χρονου ενήλικα. Η διαφορά αυτών των τιμών ανάγεται στην τιμή της Τυπικής Απόκλισης (SD) του BMD ενός φυσιολογικού ενήλικα σύμφωνα με τη σχέση: $T\text{-score} = (\text{Μετρούμενη BMD} - \text{Μέσος όρος BMD για φυσιολογικό ενήλικα}) / (\text{τυπική απόκλιση BMD για φυσιολογικό ενήλικα} - \text{SD})$. Οι τιμές του T-score κυμαίνονται συνήθως από -1.0 έως -2.0 και χωρίζονται σε 3 κατηγορίες αναλόγως το αποτέλεσμα. Από -1.0 και ψηλότερα θεωρείται ως φυσιολογική η οστική πυκνότητα, από -1.1 έως -2.4 η οστική πυκνότητα είναι σε χαμηλά επίπεδα (πιθανή οστεοπενία) και από -2.5 και χαμηλότερο υπάρχει ο κίνδυνος οστεοπόρωσης. Το T-score ,όμως, χρησιμοποιείται μόνο για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες άνω των 50 ετών

και σε άντρες άνω των 50 ετών. Όταν χρειάζεται να μετρηθεί η οστική πυκνότητα σε άτομα που δεν βρίσκονται στις παραπάνω ομάδες , όπως στα νεογνά, τότε χρησιμοποιείται η μετατροποιημένη μορφή του T-score, το Z-score. Το Z-score συγκρίνει την οστική πυκνότητα του ατόμου που μετρήθηκε σε σχέση με την οστική πυκνότητα του μέσου ανθρώπου στην ίδια ηλικία και με τον ίδιο σωματότυπο. Στην περίπτωση του Z-score αν το αποτέλεσμα μέτρησης είναι μικρότερο ή ίσο από -2.0 τότε η οστική πυκνότητα είναι εκτός της αναμενόμενης αντίστοιχης ηλικιακής διακύμανσης ενώ αν το Z-score είναι μεγαλύτερο από -2.0 τότε η οστική πυκνότητα είναι εντός της αναμενόμενης ηλικιακής διακύμανσης. (Blake, G.M. and I. Fogelman, 1997).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑ

Αν και δεν είναι κάποια ασθένεια ή πάθηση, η προωρότητα αποτελεί ένα σημείο μείζονος σημασίας στην επιστημονική κοινότητα και εδώ και μερικές δεκαετίες αντιμετωπίζεται με πια την ανάλογη βαρύτητα. Έχουν αναπτυχθεί ειδικές τεχνικές νοσηλείας όπως και φυσικοθεραπείας για τα πρόωρα νεογνά διότι χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής και φροντίδας. Η πρόωμη αναγνώριση των δυσχερειών που εμφανίζονται λόγω της προωρότητας καθώς και η πρόωμη παρέμβαση είναι αναγκαίες για τη ταχύτατη ανάρρωση του νεογνού, την πρόληψη πιθανών επιπλοκών και τη μείωση της παραμονής του νεογνού στο νοσοκομείο. Όλη η ιατρική ομάδα (ιατροί, νοσηλευτές, διατροφολόγοι, φυσικοθεραπευτές) πρέπει να συνεργαστούν μεταξύ τους αλλά και με τους γονείς για να πετύχουν τους σκοπούς τους.

4.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η προωρότητα ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας(ΠΟΥ) ως όλες οι γεννήσεις πριν από τις 37 ολοκληρωμένες εβδομάδες κύησης ή πριν από τις 259 ημέρες από την πρώτη ημέρα της τελευταίας εμμήνου περιόδου της γυναίκας (WHO, 1977). Η πρόωρη γέννηση μπορεί να υποδιαιρεθεί περαιτέρω βάσει της ηλικία κύησης:

- i. εξαιρετικά πρόωρη (<28 εβδομάδες)
- ii. πολύ πρόωρη (28 - <32 εβδομάδες)
- iii. μέτρια πρόωρη (32 - <37 ολοκληρωμένες εβδομάδες κύησης). Η μέτρια ή πρόωρη γέννηση μπορεί να χωριστεί περαιτέρω στην όψιμη πρόωρη (34 - <37 συμπληρωμένες εβδομάδες).



Εικόνα 8. Πρόωρο νεογνό.

4.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Για να κατανοηθεί η σημαντικότητα της προωρότητας είναι ωφέλιμο να αναφερθούν οι αριθμοί που κρύβονται πίσω από αυτή την κατάσταση. Περίπου 15 εκατομμύρια βρέφη γεννιούνται πρόωρα κάθε χρόνο και περισσότερα από 1 στα 10 βρέφη γεννιούνται πρόωρα, επηρεάζοντας τις οικογένειες τους σε όλο τον κόσμο, οικονομικά και ψυχολογικά. Είναι γεγονός πως περισσότερα από 1 εκατομμύριο παιδιά πεθαίνουν κάθε χρόνο λόγω των επιπλοκών της πρόωρης γέννησης. Πολλά από αυτά που επιζούν αναπτύσσουν αναπηρίες και αντιμετωπίζουν για μία ζωή προβλήματα στην ακοή, στην όραση αλλά και μαθησιακές δυσκολίες. Τα ποσοστά πρόωρης γέννησης αυξάνονται σε όλες σχεδόν τις χώρες βάσει αξιόπιστων δεδομένων ενώ η προωρότητα είναι η κύρια αιτία νεογνικών θανάτων (στις πρώτες 4 εβδομάδες της ζωής) και τώρα η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου μετά από πνευμονία στα παιδιά κάτω από την ηλικία των 5 ετών (Liu et al., 2012). Σε συνάρτηση με την αύξηση των περιστατικών προωρότητας έχει αυξηθεί και το ποσοστό επιβίωσης των πρόωρο νεογνών. Συγκεκριμένα το 1990, λίγα βρέφη κάτω των 25 εβδομάδων κύησης κατάφερα και επιβίωσαν αλλά μέχρι το 2010, το 95% των πρόωρων βρεφών κάτω των 28 εβδομάδων επιβίωσαν και περισσότερα από τα μισά μωρά που γεννήθηκαν πριν από 25 εβδομάδες κύησης επέζησαν, αν και τα τελευταία έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αναπηρίας (Petrou et al., 2006). Έχει παρατηρηθεί πως η πρόωρη γέννηση είναι πιο συχνή στα αγόρια, με περίπου 55% όλων των προγεννητικών γεννήσεων να εμφανίζονται στα αρσενικά (Zeitlin, 2002), και επίσης συσχετίζεται με τον μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με τα κορίτσια που γεννήθηκαν σε παρόμοιες κυήσεις (Kent 2012). Εκτός των άλλων, το βιοτικό επίπεδο της κοινωνίας αποτελεί έναν αξιοσημείωτο παράγοντα στην επιβίωση των πρόωρων νεογνών. Από τα 15 εκατομμύρια πρόωρα νεογνά παγκοσμίως:

- 1.2 εκατομμύρια πρόωρα νεογνά έχουν πρόσβαση σε πλήρη εντατική φροντίδα (χώρες με υψηλό εισόδημα),
- 3.8 εκατομμύρια πρόωρα νεογνά έχουν πρόσβαση στις νεογνικές μονάδες φροντίδας (χώρες με μεσαίο εισόδημα),
- 5.6 εκατομμύρια πρόωρα νεογνά γεννιούνται στο σπίτι και δέχονται φροντίδα σε αυτό (χώρες με χαμηλό εισόδημα) και
- 4.4 εκατομμύρια πρόωρα νεογνά γεννιούνται σε κλινικές αλλά υπάρχει έλλειψη προσωπικού, χώρου και εξοπλισμού (χώρες με χαμηλό εισόδημα).

Θέτοντας ως στόχο την παγκόσμια πρόοδο της επιβίωσης και της υγείας των παιδιών έως το 2015 και πέρα η επιστημονική κοινότητα δεν θα καταφέρει να την επιτεύξει χωρίς να έχει αντιμετωπίσει τις δύσκολες συνθήκες του πρόωρου τοκετού (Born Too Soon, WHO, 2012).

4.3. ΛΟΓΟΙ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ

Όπως η προωρότητα χωρίζεται σε κατηγορίες έτσι και οι τρόποι της έναρξης του τοκετού χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

1. στον αυθόρμητο πρόωρο τοκετό (όπου η έναρξη του τοκετού είναι αυθόρμητη ή προκαλείται μετά από πρόωρη ρήξη των μεμβρανών) και
2. στον προκλητό πρόωρο τοκετό (όπου προκαλείται ο τοκετός ή επιλέγεται η προαιρετική γέννα με καισαρική πριν από τις 37 εβδομάδες της κύησης λόγω μητρικών ή εμβρυϊκών αιτιών ή για άλλους μη ιατρικούς λόγους).

Οι αιτίες για τον αυθόρμητο πρόωρο τοκετό παραμένουν άγνωστες κατά το ήμισυ όλων των περιπτώσεων (Menon, 2008). Ορισμένες κλινικές συνθήκες που υποδεικνύουν την πρόωρη γέννηση λόγω ιατρικών αιτιών, χωρίζονται σε μητρικές και εμβρυϊκές όπως η σοβαρή προεκλαμψία, η αποκοπή πλακούντα, η ρήξη της μήτρας, η χολόσταση, η εμβρυϊκή ασφυξία-δυσφορία(distress) και η περιορισμένη ανάπτυξη του εμβρύου (Ananth and Vintzileos, 2006). Υποβόσκουσες μητρικές καταστάσεις(π.χ. νεφρική ασθένεια, υπέρταση, παχυσαρκία και διαβήτη) αυξάνουν τον κίνδυνο των επιπλοκών στη μητέρα(π.χ. προεκλαμψία) και πολλές φορές είναι οι αφορμές για πρόωρη γέννα από επιλογή των γιατρών. Επίσης η παγκόσμια «επιδημία» του διαβήτη και της παχυσαρκίας είναι πολύ πιθανόν να γίνει όλο και πιο σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην παγκόσμια προωρότητα (Steer, 2005). Βέβαια πολλοί μητρικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο για αυθόρμητο πρόωρο τοκετό, συμπεριλαμβανομένης της νεαρής ή προχωρημένης μητρικής ηλικίας, τις μικρές διαστάσεις εγκυμοσύνης και τη χαμηλή μάζα σώματος της μητέρας (Goldenberg et al., 2008, Muglia και Katz, 2010). Επίσης οι πολλαπλές εγκυμοσύνες (δίδυμα, τρίδυμα κ.λπ.) φέρουν σχεδόν 10 φορές τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με των γεννήσεων ενός παιδιού τη φορά (Blondel et al., 2006). Σημαντικό ρόλο στην προωρότητα παίζουν και οι μολύνσεις. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, η ελονοσία, η βακτηριακή κολπίτιδα, ο HIV και η σύφιλη σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (Gravett et al., 2010). Επιπλέον οι λοιμώξεις που μεταδίδονται κατά τη διάρκεια της σύλληψης ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορούν να οδηγήσουν σε αυτόν (Goldenberg et al., 2000). Η μόλυνση με τον ιό της ερυθράς, όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει και σε άλλες καταστροφικές συνέπειες όπως το σύνδρομο συγγενούς ερυθράς ή αποβολή (Christianson et al., 2006, Cutts et al., 1997; Robertson et al., 1997).

Εκτός από τους άμεσα βλαβερούς οργανισμούς για τη ζωή της μητέρας και του εμβρύου, μερικοί παράγοντες του τρόπου ζωής της μητέρας συμβάλλουν και αυτοί στον αυθόρμητο

πρόωρο τοκετό περιλαμβανομένου του άγχους , της υπερβολικής σωματικής καταπόνησης καθώς και της μακροχρόνιας όρθιας στάσης (Muglia and Katz, 2010). Οι στρεσογόνοι παράγοντες που επηρεάζουν τη μητέρα όπως η κατάθλιψη, η κοινωνικοοικονομική δυσχέρεια και η κάθε τύπου βία έχουν άμεση σχέση με την προωρότητα (Austin and Leader, 2000; Coker et al., 2004; Copper et al., 1996; Hegarty et al., 2004; Sharps et al., 2007). Το κάπνισμα και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ όπως και η περιοδοντική νόσος έχουν επίσης συσχετιστεί με τον αυξημένο κίνδυνο της πρόωρης γέννας (Gravett et al., 2010) καθώς το κάπνισμα διπλασιάζει περίπου τον κίνδυνο (Andres and Day, 2000). Τόσο οι μητρικές όσο και οι εμβρυϊκές επιπλοκές παρατηρούνται συχνότερα σε εγκυμοσύνες που εμφανίζονται μετά από υποβοηθούμενες θεραπείες γονιμότητας, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο τόσο του αυθόρμητου όσο και του προκλητού πρόωρου τοκετού (Kalra and Molinaro, 2008; Mukhopadhaya and Arulkumaran, 2007).

4.4. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ

Οι επιπλοκές της πρόωρης γέννησης είναι η μοναδική και μεγαλύτερη άμεση αιτία θανάτων των νεογνών καθώς ευθύνονται για το 35% των 3,1 εκατομμυρίων θανάτων παγκοσμίως ετησίως, και η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτων κάτω των 5 ετών μετά από πνευμονία. Σε σχεδόν όλες χώρες του κόσμου με υψηλό και μεσαίο εισόδημα, η πρόωρη γέννηση παραμένει να είναι η κορυφαία αιτία θανάτου παιδιών (Liu et al., 2012). Η προωρότητα αυξάνει επίσης τον κίνδυνο του μωρού να πεθάνει λόγω άλλων αιτιών, ιδιαίτερα από νεογνικές λοιμώξεις (Lawn et al., 2005) με την προωρότητα να εκτιμάται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου σε ποσοστό τουλάχιστον 50% όλων των θανάτων νεογνών.

4.4.1. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι σημαντικές επιπλοκές του κεντρικού νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν την ενδοκράνια αιμορραγία, την βλάβη της λευκής ουσίας και τις αισθητικές διαταραχές, επηρεάζοντας το 20%-25% των πρόωρων νεογνών ενώ έντονα περιστατικά υδροκεφαλίας θα αναπτυχθούν στο 25% αυτών με σοβαρές αιμορραγίες. Η ανώμαλη ανάπτυξη του ανώριμου ματιού μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στη λειτουργία του αμφιβληστροειδούς έως και την αποκόλληση του(αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας) με αποτέλεσμα το 50% των νεογνών με σοβαρή ,και χωρίς να έχει υπάρξει παρέμβαση, αμφιβληστροειδοπάθεια να υποφέρουν από τύφλωση. Σε αντίθεση με τα μεγάλα ποσοστά των οπτικών διαταραχών, τα ποσοστά της απώλειας της ακοής ανέρχονται σε 2%-4% των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών (Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. 2008) (Linden DW, Paroli ET, Doron MW. 2000).

4.4.2. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΠΝΕΜΟΝΩΝ

Η ανώριμη φύση των πνευμόνων και η αναπνευστική δυσχέρεια, σε συνδυασμό με τις τεχνικές αερισμού που εφαρμόζονται στα πρόωρα νεογνά για να βελτιώσουν την αναπνευστική τους λειτουργία, μπορούν να οδηγήσουν σε τραυματισμών των εύθραυστων πνευμόνων(Linden DW, Paroli ET, Doron MW. 2000). Η πιο σοβαρή μορφή επιπλοκής των πνευμόνων ονομάζεται βροχοπνευμονική δυσπλασία ή χρόνια πνευμονική νόσος και εμφανίζεται σε ποσοστό 35% των νεογνών που γεννήθηκαν πρόωρα και με χαμηλό βάρος(<1500gr) (Furman L, Baley J, Borawski-Clark E, Aucott S,Hack M. 1996). Αυτή η επικίνδυνη για την υγεία των νεογνών ασθένεια, συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για επανεισδοχή στο νοσοκομείο (Schanler RJ, Lau C, HurstNM, Smith EO. 2005) (Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. 2003)(Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, et al. 2004). Μια άλλη επιπλοκή της πρόωρης γέννησης ,που αφορά του πνεύμονες, είναι η άπνοια στην οποία τα βρέφη μπορεί να σταματήσουν να αναπνέουν για 20 δευτερόλεπτα ή και περισσότερο ενώ μερικές φορές συνοδεύεται από αργό καρδιακό ρυθμό(βραδυκαρδία). Η ανωριμότητα του ελέγχου της αναπνοής αποτελεί την κύρια αιτία της άπνοιας και της βραδυκαρδίας, αν και μερικές φορές τα πρόωρα νεογνά υποφέρουν και από αποφρακτική άπνοια (δηλαδή η παρεμπόδιση της εισόδου του αέρα στους αεραγωγούς). Απαιτούν συνεχή παρακολούθηση αλλά ,γενικά, ανταποκρίνονται αρκετά γρήγορα στην παρέμβαση που τους παρέχεται (ή στην αλλαγή της θέσης στην περίπτωση της αποφρακτικής άπνοιας). Επίσης ίσως χρειαστεί μερικές φορές να δοθούν κάποιες θετικής-πίεσης αναπνοές για να διεγερθούν οι πνεύμονες. Κάποια συγκεκριμένη θεραπεία δεν έχει προταθεί για την άπνοια καθώς δεν υπάρχει συμφωνία ως προς το τι θεωρείται παθολογική άπνοια και από ποιο σημείο και μετά θα απαιτεί θεραπεία (Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. 2006).

4.4.3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα νεογνά που έχουν γεννηθεί πρόωρα αντιμετωπίζουν αναπτυξιακές δυσκολίες και εκτός των άλλων οι αυξημένες απαιτήσεις σε θερμίδες δεν μπορούν να καλυφθούν διότι υπάρχει μειωμένη απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών στο έντερο που είναι ακόμα ανώριμο. Αυτό οφείλεται στην τροφική δυσανεξία που είναι μια πολύ συνηθισμένη επιπλοκή της πρόωρης γέννησης. Έτσι τα εξαιρετικά ή άρρωστα πρόωρα νεογνά λαμβάνουν τροφές παρεντερικά (ενδοφλέβια) που είναι πλούσιες σε αμινοξέα, γλυκόζη, ηλεκτρολύτες και λιπίδια. Επίσης, τα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά μπορεί να εμφανίσουν νεκρωτική εντεροκολίτιδα, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μόλυνση και/ή φλεγμονή, καταστροφή της πορείας του μικρού ή του μεγάλου εντέρου και διακόρευση του (Cloherly JP, Eichenwald EC, Stark AR. 2008). Η

νεκρωτική εντεροκολίτιδα συμβαίνει στο 3% των νεογνών που έχουν γεννηθεί πριν τις 33 εβδομάδες κύησης και στο 7% των νεογνών με βάρος γέννησης λιγότερο από 1500gr (Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. 2001)

4.4.4. ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το εύρος των καρδιαγγειακών διαταραχών στα πρόωρα νεογνά είναι αρκετά ποικίλο και κυμαίνεται από σοβαρά μορφολογικά ελαττώματα έως δυσλειτουργίες στην αυτορρύθμιση των αιμοφόρων αγγείων(υπόταση). Περίπου ένα 5% πρόωρων νεογνών που έχουν γεννηθεί με βάρος λιγότερο από 1500gr εμφανίζουν ανοιχτό βοτάλειο ή αρτηριακό πόρο. Ο πόρος αυτός δημιουργείται κατά την εμβρυική περίοδο για να διευκολύνει την μεταφορά των αερίων του αίματος του εμβρύου καθώς το αίμα δεν καθαρίζεται στους πνεύμονες αλλά στον πλακούντα. Αν μετά τη γέννηση ο πόρος αυτός δεν κλείσει τότε υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας και μειωμένη αιματική ροή στα ζωτικά όργανα (Fowlie PW. 2005). Η απώλεια αίματος, η εμβρυομητρική αιμορραγία και η αιμόλυση μπορούν να καταλήξουν σε συγγενή αναιμία, όμως ο πιο κοινός τύπος αιματολογική επιπλοκής αποτελεί η αναιμία της προωρότητας. Οι λόγοι εμφάνισης της αναιμίας αυτής είναι πολυπαραγοντικοί και περιλαμβάνουν την απώλεια αίματος από συχνές δειγματοληψίες, την βραχύτερη επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα πρόωρα νεογνά και η μεγαλύτερη ανάγκη για ερυθρά αιμοσφαίρια που είναι απαραίτητα για την ομαλή ανάπτυξη του νεογνού (Vamvakas EC, Strauss RG. 2001).

4.4.5. ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Τα πρόωρα νεογνά εκτός των άλλων κινδύνων που αντιμετωπίζουν κατά τις πρώτες μέρες στη ζωή, έρχονται αντιμέτωπα και με επικίνδυνους μικροοργανισμούς όπως βακτήρια, ιοί και άλλους οργανισμούς που μπορούν να προκαλέσουν μολύνσεις. Όμως, το ανώριμο ανοσοποιητικό τους σύστημα δεν είναι ακόμα έτοιμο να καταπολεμήσει αποτελεσματικά όλους αυτούς τους κακόβουλους οργανισμούς. Οι πιο σοβαρές λοιμώδεις ασθένειες που οφείλονται σε τέτοιους οργανισμούς στα πρόωρα νεογνά είναι η πνευμονία, η σηψαιμία, η μηνιγγίτιδα και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile L-A, Verter J, Wright LL. 1996).

Κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου, παράγεται περίπου το 80% των εμβρυικών οστών με την μέγιστη αύξηση να παρατηρείται κοντά στις 35 εβδομάδες κύησης. Συνεπώς, τα πρόωρα νεογνά γεννιούνται με τη διαδικασία της οστικής ιστογένεσης να μην έχει ολοκληρωθεί. Ως απόρροια αυτού, η οστική πυκνότητα των πρόωρων νεογνών βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα όπως και τα μεταλλικά στοιχεία των οστών. Τουλάχιστον το 50% των νεογνών που γεννήθηκαν πρόωρα και με βάρος γέννησης μικρότερο από 1000γρ αναπτύσσουν οστεοπενία της προωρότητας, μια πάθηση που περιλαμβάνει ένα εύρος κλινικών, ακτινολογικών και βιοχημικών διαταραχών στο νεογνικό σκελετό (DeMarini S, Tsang RC., 2002)(Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J., 2000) (Ryan S., 1998). Αναφορές σε ακτινολογικά ευρήματα επισημαίνουν πως χαρακτηριστικά ραχίτιδας έχουν καταγραφεί στο 55% των νεογνών με βάρος γέννησης μικρότερο από 1000γρ και στο 23% των νεογνών με βάρος γέννησης μικρότερο από 1500γρ. Πάνω από το 10% των εξαιρετικά λιποβαρή πρόωρων νεογνών μπορεί να αποκτήσουν κατάγματα όσο νοσηλεύονται (Dabezies EJ, Warren PD., 1997). Η ανεπάρκεια της εναπόθεσης των μετάλλων στα οστά μπορεί να έχει μακροχρόνιες επιπτώσεις που εξακολουθούν να υφίστανται έως και την εφηβεία. Έρευνες αναφέρουν πως τα πρόωρα νεογνά, στην ηλικία των 8-12 ετών έχουν μικρότερο ύψος, είναι ελαφρύτερα και έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα σε σχέση με τους συνομηλίκους τους που γεννήθηκαν σε φυσιολογικό χρόνο και πως έχουν εξαιρετικά χαμηλή οστική μάζα και οστική πυκνότητα στην ηλικία των 5-8 ετών (Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW. 1999) (Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, Lunt M, Cole TJ, Lucas 1999).

4.5. ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΟΩΡΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Η προωρότητα επιφυλάσσει πολλές αντιξοότητες και για τα νεογνά αλλά και για την επιστημονική κοινότητα. Επειδή οι πρώτες μέρες ζωής των πρόωρων νεογνών είναι αρκετά δύσκολες, απαιτούν πολύ προσοχή και σωστή διαχείριση από το ιατρικό προσωπικό ώστε τα νεογνά να ανακτήσουν όσο γρηγορότερα γίνεται τον πολύτιμο χρόνο που έχασαν εκτός της μήτρας. Εκτός από τον χρόνο που πρέπει να ανακτηθεί, είναι αναγκαίο να αντιμετωπιστούν και οι επιπλοκές που έχουν εμφανιστεί γιατί η παραμονή τους είναι πολύ πιθανόν να προκαλέσει μακροχρόνια προβλήματα στα νεογνά που αργότερα θα γίνουν ενήλικες. Επομένως, τα πρόωρα νεογνά έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν χαμηλή οστική πυκνότητα για δύο ,κυρίως, λόγους. Πρώτον, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η μεγαλύτερη εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων (80%) στα οστά των εμβρύων συμβαίνει κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης όπου μεταφέρονται από τη μητέρα στο έμβryo ,μέσω

του πλακούντα, οι απαραίτητες ποσότητες ασβεστίου, μαγνησίου και φωσφόρου (C. Cooper, S. Westlake, N. Harvey, K. Javaid, E. Dennison, and M. Hanson, 2006). Δεύτερον, η παροχή επαρκούς τροφής στην προωρότητα, μπορεί να είναι εξαιρετικά απαιτητική. Στα περισσότερα εξαιρετικά πρόωρα νεογνά, (<32 εβδομάδες κύησης) πολλοί περίπλοκοι παράγοντες περιλαμβάνοντας την μεταβολική ανωριμότητα αλλά και την αδυναμία θηλασμού απαιτούν την υποστήριξη του νεογνού μέσω παρεντερικής διατροφής. Επίσης ένα ακόμα αρνητικό σημείο της προωρότητας είναι πως σε συνθήκες εκτός μήτρας είναι δυσκολότερο για τα νεογνά να κινηθούν και να πιέσουν τα οστά τους όπως θα έκαναν εντός της μήτρας (M. E. Miller and T. N. Hangartner, 1999). Αυτό συμβαίνει διότι η φυσική δραστηριότητα και οι κινήσεις ενάντια σε αντίσταση ή με βάρος προάγουν τις οστεοδομικές ιδιότητες των οστεοβλαστών στις περιοχές του οστού που φορτίζεται λόγω του μηχανισμού της μηχανομορφοτροπής. Έτσι και το έμβρυο όσο βρίσκεται στην μήτρα μπορεί και κινείται με την ελάχιστη αντίσταση του αμνιακού υγρού και να βελτιώνει την οστική του πυκνότητα σε αντίθεση με τα πρόωρα νεογνά που έχουν να υπερνικήσουν τη βαρύτητα οπότε με δυσκολία κινούν τα άκρα τους πόσο μάλλον το κεφάλι και τον κορμό τους (Rauch, F. & Schoenau, E. (2002). Οι επιπτώσεις δεν περιορίζονται μόνο στις πρώτες μέρες της νεογνικής ζωής αλλά και μετέπειτα. Πολλοί ερευνητές που θα αναφερθούν παρακάτω, έχουν μετρήσει την οστική πυκνότητα σε παιδιά, σε έφηβους και σε ενήλικους που γεννήθηκαν πρόωρα. Πολλά ερευνητικά σημεία επισημαίνουν πως τα παιδιά που γεννήθηκαν πρόωρα, στην μικρή παιδική ηλικία είναι πιο μικρόσωμα όπως και στην εφηβική. Η οστική τους πυκνότητα είναι μικρότερη σε σχέση με των συνομηλίκων τους –και στις δύο ομάδες ηλικιών- αλλά φυσιολογική για το μέγεθός τους. Βέβαια προκύπτουν ανησυχίες διότι τα άτομα με τη μειωμένη οστική πυκνότητα είναι περισσότερο ευάλωτα στην εμφάνιση καταγμάτων μετά από πτώσεις ή χτυπήματα, άσχετα αν οι τιμές είναι αναλογικά σωστές με το μέγεθος των ατόμων. Είναι αναγκαίο να αναφερθεί πως οι μικρόσωμοι ενήλικες έχουν αυξημένα ποσοστά πτώσεων σε σχέση με τους μεγαλόσωμους και τα άτομα που είναι μικρόσωμα ως θα παιδιά θα αναπτυχθούν και ως μικρόσωμοι ενήλικες. Οπότε η επιλογή του να παραμένουν τα παιδιά μικρόσωμα και ας έχουν φυσιολογικές τιμές οστικής πυκνότητας για το μέγεθός τους πρέπει να αποφεύγεται (Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. 1996). Επιπλέον οι Petteri et al. αναφέρουν πως οι ενήλικοι που γεννήθηκαν πρόωρα και είχαν χαμηλή οστική πυκνότητα, δεν κατάφεραν να επιτεύξουν την μέγιστη οστική μάζα που θεωρείται φυσιολογική για την ηλικία τους και έτσι είχαν περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης οστεοπόρωσης αφού η μέγιστη οστική μάζα θεωρείται ως ο σημαντικότερος προδιαγνωστικός παράγοντας της οστεοπόρωσης και των καταγμάτων στη μέση ηλικία (Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, et al., 1993). Με τα παραπάνω

ευρήματα συμφωνούν και οι Rigo et al. καθώς μετά από μία έρευνα αποδείχθηκε πως η χαμηλή μέγιστη οστική πυκνότητα στην παιδική ηλικία συσχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα στις γυναίκες μέσης ηλικίας (J. Rigo, C. Pieltain, B. Salle, and J. Senterre , 2007). Εκτός των άλλων οι Fewtrell et al. διεξήγαγαν μία έρευνα όπου μέτρησαν το ύψος, το βάρος και την οστική πυκνότητα σε παιδιά 10 ετών που είχαν γεννηθεί πρόωρα και απέδειξαν πως ήταν πιο κοντά, πιο ελαφριά και είχαν μικρότερες τιμές στην οστική πυκνότητα από την ομάδα ελέγχου (M. S. Fewtrell, A. Prentice, T. J. Cole, and A. Lucas, 2000). Αυτό υπογραμμίζει τη σημαντικότητα της σωστής οστικής μάζας και πυκνότητας που πρέπει να επιτευχθεί ήδη από την νεογνική ηλικία καθώς οποιαδήποτε διαταραχή της οστικής πυκνότητας θα επηρεάσει άμεσα τον ανθρώπινο οργανισμό μακροπρόθεσμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η νεογνική φυσικοθεραπεία αναπτύχθηκε από τις αρχές του 1970 μαζί με τις Μονάδες Εντατική Νοσηλείας Νεογνών(MENN) και κατέχει πια ένα μεγάλο κομμάτι της κλινικής παιδικής φυσικοθεραπείας καθώς με την καθιέρωση της και του νεογνικού μηχανικού αερισμού, τα ποσοστά της επιβίωσης των πρόωρων νεογνών αυξήθηκαν κατακόρυφα. Στις σημερινές MENN και στις ενδιάμεσες μονάδες φροντίδας νεογνών, οι νεογνικοί φυσικοθεραπευτές απαιτείται να είναι εξειδικευμένοι και να έχουν τις ανάλογες ικανότητες για να μπορέσουν να αντιμετωπίσουν με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τα πιθανά προβλήματα που θα εμφανιστούν στο νευροαναπτυξιακό και μυοσκελετικό σύστημα των νεογνών όπως και οποιαδήποτε δυσχέρεια στη φυσιολογία τους. Επιπλέον θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους την εκπαίδευση των γονέων των νεογνών αλλά και την ψυχολογία τους καθώς είναι ιδιαίτερα στρεσαρισμένοι.

5.1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΗ

Για την καλύτερη αντιμετώπιση όλων των πιθανών προβλημάτων που μπορεί να εμφανιστούν όσο βρίσκονται τα νεογνά στη MENN, ο φυσικοθεραπευτής πρέπει να κατέχει επαρκείς γνώσεις ώστε να είναι ετοιμοπόλεμος για οτιδήποτε προκύψει. Επιπλέον δεν δικαιολογείται να είναι έρμαιο των φυσικοθεραπευτικών πρωτοκόλλων που προτείνονται αλλά να διαμορφώνει το θεραπευτικό του πλάνο ανάλογα με τα ελλείμματα και τις απαιτήσεις που έχει κάθε πρόωρο νεογνό. Έτσι ο νεογνικός φυσικοθεραπευτής οφείλει να είναι γνώστης της ιατρικής ορολογίας που αφορά τη MENN καθώς τις συντομογραφίες που χρησιμοποιούνται. Η γνώση της επιδημιολογίας και της παθοφυσιολογίας της προγεννητικής, περιγεννητικής και

μεταγεννητικής φάσης είναι αναγκαία στο φυσικοθεραπευτή διότι μετά θα έχει την δυνατότητα να αναγνωρίζει καλύτερα τον λόγο της εμφάνισης των επιπλοκών (Scull S, Deitz J, 1989). Επίσης, είναι σημαντικό να γνωρίζει την αιτιολογία και την παθοφυσιολογία των συχνών ιατρικών επιπλοκών που εμφανίζονται στα νεογνά που βρίσκονται στη MENN. Ο φυσικοθεραπευτής οφείλει να γνωρίζει την τυπική και άτυπη προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη του μικρού ασθενή όπως και τις τυπικές αναπτυξιακές ικανότητες των νεογνών στις διάφορες ηλικίες γέννησης(εξαιρετικά πρόωρο, πρόωρο ή τελειόμηνο). Οι ενδείξεις και οι επιδράσεις των διάφορων ιατρικών παρεμβάσεων στα νεογνά πρέπει να μην είναι άγνωστες στον νεογνικό φυσικοθεραπευτή ώστε να διαμορφώνει σωστά το πρόγραμμα παρέμβασής του. Τέλος είναι σημαντικό να γνωρίζει την επίδραση των περιβαλλοντολογικών παραγόντων στην ανάπτυξη των νεογνών που νοσηλεύονται στη MENN.

Η παρέμβαση του νεογνικού φυσικοθεραπευτή δεν στηρίζεται μόνο στα ελλείμματα που παρουσιάζουν τα πρόωρα νεογνά αλλά και στο εύρος των ικανοτήτων του. Πρέπει να είναι ικανός να μπορεί να αναγνωρίσει και να κατανοήσει το περιγεννητικό και ιατρικό ιστορικό του νεογνού από την καρτέλα ασθενούς όπως και από τις συζητήσεις μεταξύ του ιατρικού προσωπικού ώστε να προσδιοριστεί καλύτερα το ποσοστό κινδύνου στο οποίο βρίσκεται ο μικρός ασθενής. Πολύτιμες πληροφορίες θα συλλέξει και από τον οικογενειακό περίγυρο αλλά και από την παρατήρηση των προτύπων φροντίδας που παρέχονται από τους γονείς ή από το ιατρικό προσωπικό. Ο νεογνικός φυσικοθεραπευτής θα πρέπει να μπορεί να αναγνωρίζει ,μέσω της συνεχούς παρατήρησης της φροντίδας και της κοινωνικής αλληλεπίδρασης των νεογνών, τα επίμονα σημεία της νευροσυμπεριφορικής οργάνωσης ή της αποδιοργάνωσης στα επιμέρους συστήματα. (Sweeney JK, Heriza CB, Reilly MA, et al., 1999)

5.2. ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΗ ΜΕΝΝ

Η φυσικοθεραπευτική αξιολόγηση αποτελεί το μεγαλύτερο και ίσως δυσκολότερο κομμάτι της παρέμβασης καθώς αν δεν γίνει σωστά τότε η θεραπεία δεν θα είναι αποτελεσματική. Η αξιολόγηση πρέπει να γίνεται συνεχώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για αυτό ο νεογνικός φυσικοθεραπευτής πρώτα αξιολογεί και συγκρίνει τα χαρακτηριστικά της κίνησης μεταξύ τελειόμηνων και πρόωρων νεογνών και έπειτα παρατηρεί τα νεογνικά δομικά και λειτουργικά ελλείμματα, τους περιορισμούς των λειτουργιών και τους περιορισμούς στην κίνηση και στην στάση. Σε πιο πρακτικό επίπεδο, ο νεογνικός φυσικοθεραπευτής οφείλει να αναγνωρίζει τη κατάσταση που βρίσκεται το πρόωρο νεογνό, αξιολογώντας τις αυτόνομες και

αυτόματες αντιδράσεις του νεογνού όπως η καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα, ο τύπος αναπνοής, το χρώμα, η αρτηριακή πίεση και η θερμοκρασία. Σε αυτή του την αξιολόγηση μπορεί να πάρει δεδομένα και από τον εξοπλισμό παρακολούθησης που είναι συνδεδεμένος με το νεογνό. Ελέγχει το εύρος κίνησης των αρθρώσεων αλλά και την ανάπτυξη των πρωτογενών κινήσεων και του στασικού ελέγχου του νεογνού. Σημαντικά σημεία στην αξιολόγηση είναι καταγραφή της σταδιακής εμφάνισης των προτύπων κάμψης και έκτασης που μπορεί να υποδηλώνουν κάποιο νευρολογικό πρόβλημα και η παρατήρηση της ολικής σταδιακής ανάπτυξης. Στην αξιολόγηση πρέπει να εντάσσεται και η πορεία ανάπτυξης της αισθητικότητας και της αντίληψης όπως και το ρεπερτόριο συμπεριφορών που χρησιμοποιεί το νεογνό. Δεν πρέπει να αγνοείται η ανάπτυξη της στοματικής λειτουργίας όπως τα πρότυπα σίτισης αλλά και οι θέσεις που προάγουν την σίτιση κατά τη διαδικασία της αξιολόγησης (Thoyre SM, Shaker CS, Pridham KF, 2005). Για την διευκόλυνση του έργου του φυσικοθεραπευτή έχουν δημιουργηθεί αρκετές κλίμακες αξιολόγησης που αφορούν μόνο τα νεογνά και χρησιμοποιούνται ευρέως. Μερικές από αυτές τις κλίμακες παραθέτονται είναι οι εξής:

- Αξιολόγηση της ικανότητας για πρώιμη σίτιση(EFS)
- Νευρολογική εξέταση νεογνών Hammersmith
- Κλίμακα νεογνών Finnegan
- Αξιολόγηση γενικής κίνησης(Prechl)
- Κλίμακα αξιολόγησης της νεογνικής συμπεριφοράς(NBAS)
- Κλίμακα μέτρηση του νεογνικού πόνου(NIPS)
- Κλίμακα αξιολόγησης της στοματοκινητικής των νεογνών(NOMAS)
- Παρατήρηση της συμπεριφοράς του νεογέννητου(NBO)
- Πρόγραμμα αξιολόγησης και ατομικευμένης φροντίδας νεογέννητων(NIDCAP)
- Κλίμακα νευροσυμπεριφορικού δικτύου στη MENN(NNNS)
- Προφίλ πρόωρου νεογνικού πόνου
- Δοκιμή της κινητικής απόδοσης του νεογνού(TIMF & TIMPSI)

5.3. ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΥΤΗ

Η νεογνική φυσικοθεραπεία παρά της εφαρμογής της σε νεογνά διέπεται από τις ίδιες αρχές όπως και η παιδιατρική φυσικοθεραπεία. Ειδικότερα, η νεογνική φυσικοθεραπεία βασίζεται: (α) στη Θεωρία των Δυναμικών Συστημάτων της ανάπτυξης(ΘΔΣ), (β) στη Διεθνή Ταξινόμηση της Αναπηρίας και της Υγείας(International Classification of Function-ICF) και (γ) στην οικογενειακό-κεντρική προσέγγιση. Έχοντας ως βάση αυτές τις 3 αρχές ο νεογνικός φυσικοθεραπευτής μπορεί να οργανώσει το κατάλληλο πρόγραμμα παρέμβασης για κάθε

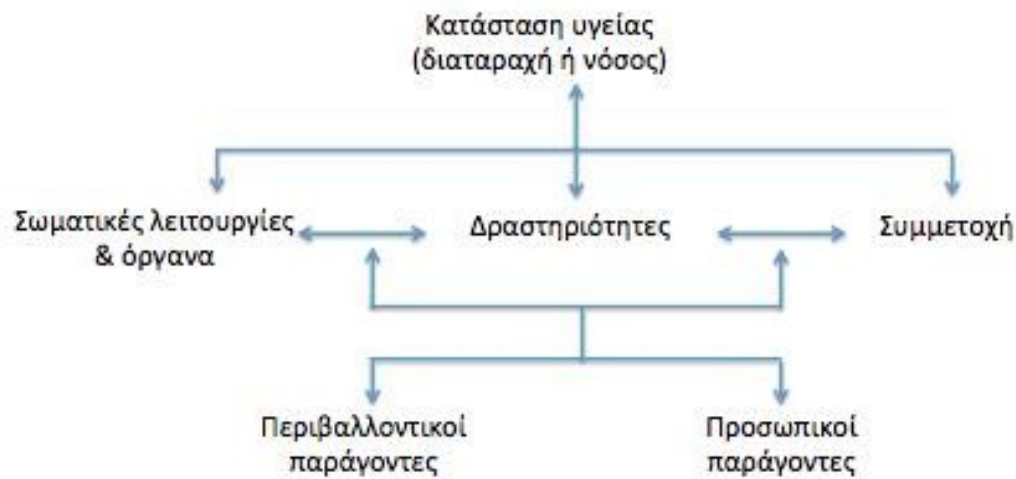
πρόωρο νεογνό και να βελτιώσει όσο μπορεί καλύτερα όλες τις λειτουργικές κινήσεις και στάσεις που θα βοηθήσουν τον μικρό ασθενή.

5.3.1. Θεωρία των Δυναμικών Συστημάτων

Η Θεωρία των Δυναμικών Συστημάτων της ανάπτυξης παρουσιάστηκε από τον Bernstein ο οποίος υποστηρίζει πως όλα τα συστατικά στοιχεία των συστημάτων αλληλεπιδρούν για να παράγουν μία λειτουργική και με νόημα αντίδραση (Thelen E, Smith LB. *A Dynamic*, 1994). Επίσης σε ένα περιβάλλον δυναμικών συστημάτων, όταν εμφανίζεται η ανάγκη για να περαιωθεί μία λειτουργία, αυτό επιστρατεύει και οργανώνει όλα τα απαραίτητα και πιο διαθέσιμα στοιχεία για να ολοκληρωθεί η κίνηση και έπειτα η λειτουργία. Για παράδειγμα, όταν ένα νεογνό νιώσει στρες θα θελήσει να φέρει το δάχτυλο στο στόμα του για να το πιπιλίσει. Αν βρίσκεται στην ύπτια θέση και αδυνατεί να κινηθεί ενάντια στην βαρύτητα, οι προσπάθειές του θα είναι άκαρπες. Οι επαναλαμβανόμενες προσπάθειες να καταφέρει να πιπιλήσει το δάχτυλό του, θα προκαλέσουν το αδύναμο νεογνό να πιέζει με το κεφάλι του και τον κορμό του την επιφάνεια στην οποία βρίσκεται και έτσι πιθανώς να εμφανίσει διαταραχές στα βιολογικά του συστήματα με αποτέλεσμα την άπνοια και την βραδυκαρδία. Αν οι προσπάθειες δεν διακοπούν, με την πάροδο του χρόνου είναι πολύ πιθανό να εμφανίσει και έντονα εκτατικά πρότυπα (Heriza CB., 1991).

5.3.2. Διεθνής Ταξινόμηση της Αναπηρίας και της Υγείας

Το μοντέλο της Διεθνής Ταξινόμησης της Αναπηρίας και της Υγείας (ICF) παρουσιάζει τις αλληλεπιδράσεις και τις περίπλοκες σχέσεις μεταξύ της υγείας του ατόμου και τους επικείμενους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες. Ο νεογνικός φυσικοθεραπευτής χρησιμοποιώντας το μοντέλο της ICF μπορεί και επισημαίνει την λειτουργική και δομική ακεραιότητα των συστημάτων και του σώματος, την ανάπτυξη των στατικών και κινητικών προτύπων που είναι κατάλληλα για την κάθε ηλικία και την μεταξύ σχέση της οικογένειας με το ιατρικό προσωπικό της MENN. Επιπλέον ο φυσικοθεραπευτής λαμβάνει υπόψη του τις αναπηρίες, τα λειτουργικά ελλείμματα και τις αλλαγές στη φυσιολογική λειτουργία που προκύπτουν από την προωρότητα, από κάποια ασθένεια ή από άλλες αιτίες (International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001).



Εικόνα 9. Μοντέλο ICF

5.3.3. Οικογενειακό-κεντρική Προσέγγιση

Η **οικογενειακό-κεντρική προσέγγιση** του νεογνικού φυσικοθεραπευτή και του ιατρικού προσωπικού είναι ένα σημαντικό σημείο στην αποτελεσματική έκβαση της θεραπείας. Δημιουργώντας σχέσεις που χαρακτηρίζονται από σεβασμό και επαγγελματικότητα με τους γονείς, ο φυσικοθεραπευτής έχει έναν δυνατό σύμμαχο στο έργο του. Δεν πρέπει να αγνοηθεί πως ο οικογενειακός περίγυρος στρεσάρετε πολύ –ψυχολογικά και οικονομικά- με την παραμονή του νεογνού στη ΜΕΝΝ και πως χωρίς την υποστήριξη του νεογνού από την οικογένεια τα αποτελέσματα δεν θα είναι επαρκή και άμεσα. Επομένως, ο νεογνικός φυσικοθεραπευτής έχει την υποχρέωση να προσαρμόσει το θεραπευτικό του πρόγραμμα πάνω στις απαιτήσεις του νεογνού και να διδάξει τους γονείς πώς να βοηθήσουν και αυτοί με τη σειρά τους το νέο μέλος της οικογένειά τους (Dunn MS, Reilly MC, Johnston AM, et al., 2006).

5.4. ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΜΕΝΝ

Σημαντικά σημεία στην παρέμβαση του φυσικοθεραπευτή είναι να υπολογιστούν οι προσπάθειες που καταβάλλονται από το νεογνό ,όσο βρίσκεται στη ΜΕΝΝ, στην αυτορρύθμιση(self-regulation) των συστημάτων του και αυτές αντικατοπτρίζονται στην κίνηση, στη στάση, στη συμπεριφορά και στην αλληλεπίδραση με τους εξωτερικούς παράγοντες. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, κατά τη διάρκεια της παρέμβασης αλλά και πριν όπως και μετά, ο φυσικοθεραπευτής πρέπει να αξιολογεί συνεχώς την κατάσταση του νεογνού και να επιλεγεί κάθε φορά τις στρατηγικές του με γνώμονα τα ελλείμματα του μικρού ασθενή. Αυτό επιβάλλει κάθε θεραπεία να είναι ξεχωριστή για το κάθε πρόωρο

νεογνό και να έχει ως σκοπό την εξάλειψη των ελλειμμάτων όπως και την πρόληψη της εμφάνισης άλλων επιπλοκών. Επίσης οι χειρισμοί που θα εφαρμοστούν από τον φυσικοθεραπευτή πρέπει να είναι προσεκτικοί καθώς δεν πρέπει να αποσυνδεθούν από τα μηχανήματα παρακολούθησης τα ηλεκτρόδια, τα καλώδια και ο αναπνευστικός σωλήνας κτλ. Μαζί με την υπόλοιπη ιατρική ομάδα, ο νεογνικός φυσικοθεραπευτής πρέπει να φροντίσει για το κατάλληλο περιβάλλον στο οποίο θα παίρνει μέρος η θεραπεία. Το έντονο φως, η πολλή φασαρία και οι ακραίες θερμοκρασίες δεν δυσκολεύουν μόνο τη θεραπεία αλλά προκαλούν ταραχή στο νεογνό.

Οι τεχνικές παρέμβασης στην MENN διαφέρουν σχετικά από αυτές που εφαρμόζονται στα υπόλοιπα πεδία της φυσικοθεραπείας και χωρίζονται ως άμεσης παρέμβασης και βοηθητικές τεχνικές παρέμβασης. Στη θεραπεία άμεσης παρέμβασης εντάσσονται η τοποθέτηση των νεογνών σε συγκεκριμένες θέσεις, η παθητική κίνηση των αρθρώσεων εντός του εύρους κίνησης, οι θεραπευτικοί νευροκινητικοί χειρισμοί, ο αισθητηριακός ερεθισμός με ποικίλους τρόπους και η θεραπεία προσανατολισμένη στη σίτιση (Monterosso L, Kristjanson L, Cole J. 2002)(Short MA, Brooks-Brunn JA, Reeves DS, et al. 1996)(Schulzke SM, Trachsel D, Patole, 2007). Στις βοηθητικές τεχνικές παρέμβασης περιλαμβάνονται η μάλαξη, το τύλιγμα των νεογνών και η νεογνική υδροθεραπεία (Vickers A, Ohlsson A, Lacy JB, et al., 2004) (Harrison L, Oliver L, Cunningham K, et al., 1996).

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

Η ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΣΤΑ ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ ΚΑΙ Η ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΩ ΦΥΣΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ: ΜΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

6.1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αρχικός σκοπός της μελέτης αυτής είναι να διευκρινιστεί αν η εφαρμογή των φυσικοθεραπευτικών τεχνικών μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση της οστικής πυκνότητας στα πρόωρα νεογνά καθώς έτσι μειώνεται ο κίνδυνος για την ανάπτυξη οστεοπενίας και άλλων μεταβολικών ασθενειών των οστών. Για να πραγματοποιηθεί αυτή η συστηματική ανασκόπηση έγινε έρευνα στις βάσεις δεδομένων MedLine, PeDro, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PEDIATRICS Database. Η εκτίμηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν βασίστηκε στο εργαλείο της Cochrane Collaboration για την εκτίμηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος. Συμπερασματικά με τη χρήση της φυσικοθεραπείας και τη συνεκτίμηση άλλων παραγόντων

όπως η πρόσληψη θρεπτικών ουσιών, καταγράφηκε σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα και στα άλλα χαρακτηριστικά των οστών. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση βάσει των 3 ερευνών που μελετήθηκαν κατέληξε στο συμπέρασμα πως η οστική πυκνότητα μπορεί να αυξηθεί και αρκετά μάλιστα με την εφαρμογή φυσικοθεραπείας και από τους θεραπευτές και από τις μητέρες των νεογνών.

Λέξεις Κλειδιά: physical activity; bone mineral; premature infants;

6.2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η **Οστική Πυκνότητα(ή Bone Mineral Density)** είναι ιατρικός όρος που κανονικά αναφέρεται στην ποσότητα μεταλλικών στοιχείων ανά τετραγωνικό εκατοστό οστού και χρησιμοποιείται στην κλινική ιατρική ως έμμεσος δείκτης οστεοπόρωσης και κινδύνου κατάγματος(U.S. National Library of Medicine). Η οστική πυκνότητα συνδέεται άμεσα με τα οστεοκύτταρα, τα οποία δομούν ή αποδομούν το οστό παρουσία ή αντίστοιχα, απουσία μηχανικών ερεθισμάτων (Klein-Nulend J.et al.,2012).Ο πιο διαδεδομένος και αξιόπιστος τρόπος για τη μέτρηση του δείκτη οστικής πυκνότητας είναι η χρήση της «δέσμης φωτονίων διπλής ενεργείας» (Dual Energy X-ray Absorsionmetry DEXA).

Τα Πρόωρα Νεογνά ορίζονται ως μωρά που γεννήθηκαν ζωντανά πριν ολοκληρωθούν οι 37 εβδομάδες κύησης. Υπάρχουν υπο-κατηγορίες πρόωρου τοκετού, που βασίζονται στην ηλικία κύησης:

εξαιρετικά πρόωρο (λιγότερο από 28 εβδομάδες)

πολύ πρόωρο (28 έως 32 εβδομάδες)

μέτρια έως πρόωρο (32 έως 37 εβδομάδες)

Υπολογίζεται ότι 15 εκατομμύρια βρέφη γεννιούνται πολύ νωρίς κάθε χρόνο. Αυτό αναγάγετε σε περισσότερο από 1 στα 10 μωρά ετησίως(WHO, 2017). Ο χρόνος της κύησης που χάθηκε είναι αυτός που οφείλεται για τα πολλά προβλήματα που αντιμετωπίζουν μετέπειτα αφού κατά τη διάρκεια της κύησης ολοκληρώνονται τα δομικά και οργανικά συστήματα και είναι έτοιμα για ανάπτυξη.

Συνοψίζοντας τα παραπάνω καταλήγουμε στην υπόθεση πως με την εφαρμογή φυσικοθεραπείας στα πρόωρα νεογνά με χαμηλή οστική πυκνότητα και βάσει των εμβιομηχανικών γνώσεων για τα οστά, που αναφέρθηκαν παραπάνω, αναμένεται αύξηση της πυκνότητας τους και σε βάθος χρόνου τη μείωση του κινδύνου για κατάγματα όπως και τη βελτίωση του επιπέδου ζωής του νεογνού.

6.3. ΜΕΘΟΔΟΙ

6.3.1. Κριτήρια επιλογής μελετών

Η αναζήτηση του ερωτήματος αυτής της συστηματικής μελέτης δηλαδή η επίδραση της φυσικοθεραπείας στην μειωμένη οστική πυκνότητα των νεογνών αποφασίστηκε να μελετηθεί μόνο πάνω σε Κλινικές Δοκιμασίες(Clinical Trial). Οπότε ο όρος «Clinical Trials» εντάχθηκε στους περιορισμούς της αναζήτησης. Εντούτοις τα αποτελέσματα ήταν λιγοστά και έτσι δεν προστέθηκε κανένας άλλος περιορισμός.

6.3.2. Πηγές Αναζήτησης

Παρακάτω αναφέρονται οι βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν για την ανασκόπηση αυτή:

1. MedLine(μέσω PubMed)
2. PeDro(Physiotherapy Evidence Dataplace)
3. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, the Cochrane Library)
4. PEDIATRICS Database(the official journal of the American Academy of Pediatrics)

6.3.3. Στρατηγική Αναζήτηση

Για την αναζήτηση των άρθρων χρησιμοποιήθηκαν οι όροι bone mineral density, bmd, preterm infants, premature neonatal, physical therapy, physiotherapy. Δεν προστέθηκαν άλλοι όροι καθώς αυτό θα περιόριζε την αναζήτηση αρκετά σε μια ήδη περιορισμένη βιβλιογραφία. Επίσης δεν προστέθηκε κανένας γλωσσικός ή χρονικός περιορισμός.

6.3.4. Διαδικασία Επιλογής

Η επιλογή των μελετών που βρέθηκαν στις βάσεις δεδομένων έχει ως εξής: πρώτα τα αποτελέσματα μελετήθηκαν βάσει τίτλου και περιεχομένου από την περίληψη τους. Αυτές οι μελέτες που ήταν ίδιες ανάμεσα στις βάσεις δεδομένων(διπλές εγγραφές) αφαιρέθηκαν. Έπειτα εξασφαλίστηκαν τα πλήρη κείμενα από τις μελέτες που δεν απορρίφθηκαν. Τέλος οι μελέτες που έμειναν μελετήθηκαν βάσει περιεχομένου και αξιολογήθηκαν αναλόγως.

6.3.5. Αξιολόγηση Συστηματικού Σφάλματος και Έλεγχος Ποιότητας Δεδομένων

Οι μελέτες που επιλέχθηκαν για αυτή τη συστηματική ανασκόπηση εκτιμήθηκαν για τον κίνδυνο συστηματικού σφάλματος χρησιμοποιώντας το «εργαλείο της Cochrane Collaboration για την εκτίμηση του κινδύνου συστηματικού σφάλματος». Παρακάτω αναγράφονται τα σημεία στα οποία αξιολογήθηκαν οι μελέτες:

1. τυχαιοποίηση (selection bias)
2. απόκρυψη κατανομής των ασθενών (selection bias)
3. τυφλοποίηση προσωπικού, συμμετεχόντων και ερευνητών (performance and detection bias)
4. απώλεια δεδομένων για τα καταληκτικά σημεία (attrition bias)
5. επιλεκτική αναφορά καταληκτικών σημείων (reporting bias)
6. άλλες μορφές συστηματικού σφάλματος (other bias)

Η κάθε παράμετρος από τις παραπάνω βαθμολογείται με βαθμό από το 1 έως το 3 (1=χαμηλός κίνδυνος σφάλματος, 2= υψηλός κίνδυνος σφάλματος και 3= αβέβαιος κίνδυνος σφάλματος). Για να χαρακτηριστεί μία μελέτη ως χαμηλού κινδύνου τότε πρέπει όλες οι παράμετροι τις να έχουν βαθμολογηθεί με χαμηλό κίνδυνο σφάλματος. Αν έστω και μία παράμετρος έχει βαθμολογηθεί με υψηλού κινδύνου σφάλμα τότε όλη η μελέτη θεωρείται πως δεν είναι αξιόπιστη. Για κάθε άλλη πιθανή περίπτωση η μελέτη θεωρείται ως αβέβαιου κινδύνου και εκεί υποκύπτει στην γνώμη του καθενός.

6.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.4.1. Αποτελέσματα Αναζήτησης

Οι συνολικές εγγραφές που βρέθηκαν κατόπιν της αναζήτησης ήταν μόνο 10. Αφού μελετήθηκαν όλες σε επίπεδο τίτλου και περίληψης, απορρίφθηκαν οι 3 καθώς δεν ήταν σχετικές με το θέμα. Για τις υπόλοιπες 7 εξασφαλίστηκαν τα πλήρη κείμενα και αφού μελετήθηκαν απορρίφθηκε η 1 καθώς ήταν συστηματική ανασκόπηση, με θέμα παρεμφερές με αυτό που αναλύεται τώρα. Ακόμα 1 απορρίφθηκε επειδή οι ερευνητές επιλέξαν να αναθέσουν την παρέμβαση στο νοσηλευτικό προσωπικό του νοσοκομείου όπου νοσηλεύονταν τα νεογνά. Έπειτα από τις 5 εγγραφές απορρίφθηκαν οι 2 γιατί παρουσίαζαν επισκοπήσεις για τη Φυσικοθεραπευτική τεχνική της μάλαξης πάνω στη βελτίωση της οστικής πυκνότητας στα πρόωρα νεογνά ενώ η μελέτη αυτή βασίζεται πάνω σε Κλινικές Δοκιμασίες. Οι εγγραφές που δεν απορρίφθηκαν δηλαδή οι 3 Κλινικές Δοκιμασίες είναι οι τρεις τελικές που αξιολογήθηκαν και μελετήθηκαν ώστε να αποδειχθεί αν ισχύει η υπόθεση που αναφέρθηκε στην αρχή. Μια συνοπτική παρουσίαση των αποτελεσμάτων παραθέτεται στο διάγραμμα ροής επιλογής μελετών.

6.4.2. Χαρακτηριστικά Μελετών

Τα χαρακτηριστικά τα οποία μελετήθηκαν για την ανασκόπηση αυτή, παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Πρέπει να αναφερθεί πως δεν υπάρχει κάποια διαφορά μεταξύ των βασικών

χαρακτηριστικών(ηλικία κύησης, βάρος, φύλο, τύπος τροφής) των ασθενών ανάμεσα στις μελέτες(Πίνακας 3). Επίσης ο χρόνος και ο τύπος παρέμβασης καθώς και ο τρόπος μέτρησης των αποτελεσμάτων δεν παρουσιάζουν διαφορές μεταξύ των μελετών. Η μοναδική διαφορά η οποία θα μπορούσε να φέρει αλλαγή στα αποτελέσματα είναι πως σε μία μελέτη, η παρέμβαση γίνεται από τις μητέρες των νεογνών οι οποίες, όμως, έχουν εκπαιδευθεί από εξειδικευμένους φυσικοθεραπευτές.

6.4.3. Αξιολόγηση Συστηματικού Σφάλματος

Αφού εξετάστηκαν οι 3 μελέτες που εντάχθηκαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση αξιολογήθηκαν με χαμηλού κινδύνου για συστηματικά σφάλματα. Εδώ είναι αναγκαίο να διευκρινιστεί πως από τις 3 μελέτες οι 2 έχουν γίνει από τον ίδιο ερευνητή(Mayer-Mileur L.) οπότε ο διαχωρισμός στους θα γίνεται βάσει της ημερομηνίας που δημοσιεύτηκαν(2000 και 2008).

Στην μελέτη των **Mayer-Mileur L. (2000)** και συν. επιλέχθηκε πρώτα να γίνει στρωματοποίηση του δείγματος για ομογένεια στο δείγμα με τα κριτήρια διαστρωμάτωσης να ήταν το βάρος γέννησης και η ηλικία κύησης. Τα επίπεδα διαστρωμάτωσης διαμορφώθηκαν στις παρακάτω τιμές:800 έως 1200 g και 26 έως 29 εβδομάδες και 1201 έως 1600 g και 30 έως 32 εβδομάδες. Η κατανομή στις δύο ομάδες πραγματοποιήθηκε τυχαία και δόθηκαν σφραγισμένοι φάκελοι που περιείχαν κωδικούς με παραπομπή στο γκρουπ παρέμβασης(PA)ή στο γκρουπ ελέγχου(C), στους γονείς των νεογνών. Αυτή η διαδικασία απόκρυψης καταμερισμού και τυχαιοποίησης χαρακτηρίζεται με χαμηλού κινδύνου για συστηματικά σφάλματα. Η αναλογία μεταξύ των γκρουπ ήταν 1:1, 16 νεογνά σε κάθε γκρουπ άρα συνολικά 32 άτομα που μελετήθηκαν. Δεν υπήρξε τυφλοποίηση του προσωπικού και των συμμετεχόντων καθώς τα αποτελέσματα δεν επηρεάζοντουσαν από υποκειμενική εξέταση αλλά από εργαστηριακή εξέταση. Δεν εντοπίστηκε κάποια απώλεια δεδομένων για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης ενώ η επιλεκτική αναφορά των καταληκτικών σημείων όπως το πρωτόκολλο της έρευνας είναι διαθέσιμα στην έρευνα. Η έρευνα αυτή χορηγήθηκε από το ίδρυμα Primary Children's Medical Center Foundation.

Η δεύτερη μελέτη των **Mayer-Mileur L. (2008)** και συν. αποτελείται από 3 ομάδες μελέτης: 1 ομάδα παρέμβασης από εργοθεραπευτές(OT), 1 ομάδα παρέμβασης από τις μητέρες των νεογνών(MOM) και 1 ομάδα ελέγχου(C). Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να αποδειχθεί πως και οι μητέρες των νεογνών μπορούν να παρέχουν θεραπεία αφού είχαν εκπαιδευθεί καταλλήλως από τους θεραπευτές. Τα νεογνά διαστρωματώθηκαν με το βάρος γέννησης και την ηλικία κύησης τους (επίπεδα στρωματοποίησης: 800 έως 1200 g και 26 έως 28 εβδομάδες ή 1201 έως 1550 g και 29 έως 31 εβδομάδες) και χωρίστηκαν τυχαία για

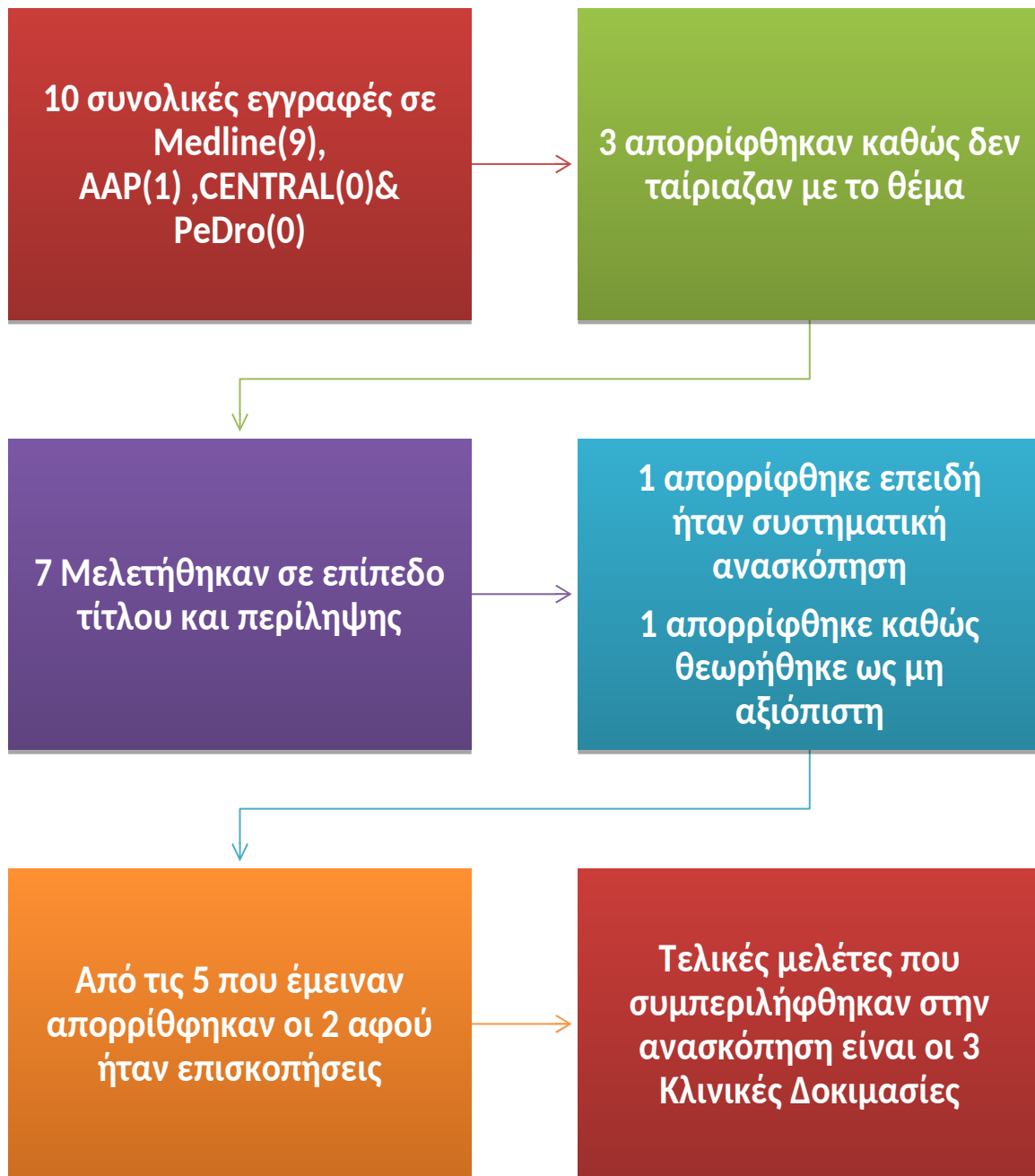
να λάβουν την κινητοποίηση που παρεχόταν από τη μητέρα του βρέφους (MOM) ή από τους εργοθεραπευτές ή στην ομάδα ελέγχου. Ένας πίνακας τυχαίων αριθμών χρησιμοποιήθηκε για να δημιουργηθεί ο διαχωρισμός της κάθε ομάδας και η κατανομή για την ένταξη στις ομάδες τοποθετήθηκε σε σφραγισμένους φάκελους από άτομο που δεν είχε ανάμιξη με την έρευνα. Κάθε ομάδα αποτελούνταν από 11 άτομα και η αναλογία μεταξύ των ομάδων ήταν 1:1:1. Ο φάκελος κατανομής ανοίχθηκε από τον συντονιστή της μελέτης στο προκαθορισμένο ραντεβού με τους γονείς. Τα παραπάνω γεγονότα καθιστούν χαμηλό τον κίνδυνο στην τυχαιοποίηση και στην απόκρυψη του καταμερισμού για συστηματικά σφάλματα. Δεν υπήρξε τυφλοποίηση του προσωπικού και των συμμετεχόντων καθώς τα αποτελέσματα δεν επηρεάζοντουσαν από υποκειμενική εξέταση αλλά από εργαστηριακή εξέταση. Αρχικά τα νεογνά τα οποία εντάχθηκαν στις ομάδες ήταν 50 κατανομημένα: 16 στην ομάδα MOM, 16 στην ομάδα OT και 18 στην ομάδα ελέγχου. Κατά τη διάρκεια της έρευνας παρ'όλα αυτά δεν μπόρεσαν να συνεχίσουν τα 17 λόγω μετακίνησής τους σε άλλα νοσοκομεία και λόγω αλλαγής στο γάλα που έπιναν(5 από MOM, 5 από OT και 7 από Control). Τα νεογνά που δεν κατάφεραν να ολοκληρώσουν την έρευνα ήταν σχεδόν ίδιου αριθμού σε κάθε γκρουπ οπότε δεν τίθεται περίπτωση για υψηλού κινδύνου συστηματικού σφάλματος στην απώλεια δεδομένων για τα καταληκτικά σημεία της έρευνας. Από τη μελέτη δεν έλειπε η επιλεκτική αναφορά στα καταληκτικά σημεία της οπότε και σε αυτό το επίπεδο χαρακτηρίζεται με χαμηλού κινδύνου περίπτωση για συστηματικά σφάλματα. Τέλος το μοναδικό που μπορεί να θεωρηθεί ως αβέβαιου κινδύνου για συστηματικά σφάλματα γεγονός είναι η παρέμβαση από τις μητέρες των νεογνών. Είναι αναγκαίο να αναφερθεί πως οι μητέρες είχαν εκπαιδευθεί από τους θεραπευτές και εφάρμοζαν την ίδια τεχνική με αυτούς και κρατούσαν σημειωματάριο με την παρέμβαση τους. Η έρευνα αυτή στηρίχθηκε από το ίδρυμα Primary Children's Medical Center Foundation.

Η μελέτη των **Vignochi CM** και συν. αποτελούνταν από 29 νεογνά χωρισμένα σε δύο γκρουπ, 14 στο γκρουπ παρέμβασης(PG) και 15 στο γκρουπ ελέγχου(CG). Οι ερευνητές επέλεξαν να κάνουν στρωματοποίηση βάσει το βάρος γέννησης και την ηλικία κύηση με τιμές μέχρι 1600γρ. και 26 με 34 εβδομάδες αντίστοιχα. Οι γονείς όταν συναντήθηκαν με τους μελετητές τράβηξαν σφραγισμένους φακέλους που είχαν ανακατευθεί και οι οποίοι περιείχαν κωδικούς για την κατανομή των νεογνών στις ομάδες με αναλογία 1:1. Έτσι η τυχαιοποίηση και η απόκρυψη κατανομής των συμμετεχόντων κρίνεται με χαμηλού κινδύνου για συστηματικά σφάλματα. Υπήρξε τυφλοποίηση στο προσωπικό και στους συμμετέχοντες αν και τα αποτελέσματα δεν επηρεάζοντουσαν από υποκειμενική εξέταση αλλά από εργαστηριακή εξέταση. Το πρωτόκολλο παρέμβασης και άλλα καταληκτικά σημεία για την έκβαση των αποτελεσμάτων αναφέρονται στη μελέτη οπότε δεν υπάρχει

κίνδυνος για συστηματικά σφάλματα και βαθμολογείται με χαμηλό κίνδυνο. Τέλος δεν υπήρχε κάποια απώλεια δεδομένων για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης αυτής. Η έρευνα αυτή χρηματοδοτήθηκε από FIPE (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) και Graduate Studies in Pediatrics, Federal University of RS.

Σε όλες τις έρευνες οι γονείς ήταν ενήμεροι και σύμφωνοι για συμμετοχή των παιδιών στις μελέτες.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ ΕΠΙΟΓΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ



Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά Μελετών για την Οστική Πυκνότητα

Συγγραφέας Χώρα	Ασθενείς	Παρέμβαση	Σύγκριση	Εκβάσεις
Mayer-Mileur L. 2000/ Η.Π.Α.	Οι συμμετέχοντες ,ΡΑ group n=16 και C group n=16, ήταν υγιή πρόωρα βρέφη τα οποία επιλέχθηκαν για τη μελέτη κάτω από τα ακόλουθα κριτήρια: βάρος γέννησης 800 έως 1600 g. ηλικία κύησης ηλικίας 26 έως 32 εβδομάδες. Με κατάλληλο μέγεθος σώματος, ανοχή στις εντερικές τροφές, απουσία πρόσληψης άλλων φαρμάκων εκτός των κατάλληλων συμπληρωμάτων βιταμινών. Απαραίτητη η γονική συναίνεση. Απορρίφθηκαν τα νεογνά που ήταν άρρωστα και δεν μπορούσαν να δεχθούν φυσικοθεραπεία.	Τα βρέφη έλαβαν μια καθημερινή σειρά ασκήσεων κίνησης με ήπια συμπίεση και έκταση / κάμψη κατά της παθητικής αντίστασης του βρέφους και στα δύο άνω και κάτω άκρα. 5 επαναλήψεις κάθε κίνησης εκτελέστηκαν στον καρπό, τον αγκώνα, τον ώμο, τον αστράγαλο, το γόνατο και το ισχίο. Διάρκεια: 5-10min ημερησίως, κάθε μέρα για 26 ημέρες.	Επειδή η απτική διέγερση μπορεί να έχει επηρεάσει την ανάπτυξη, τα άτομα στην ομάδα ελέγχου είχαν μια καθημερινή διαδραστική περίοδο με το θεραπευτή, κρατώντας τα και χαϊδεύοντας τα, αλλά χωρίς να δημιουργείται κίνηση στο εύρος της.	Καθώς δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στα γκρουπ υπήρχαν αυξήσεις στις τιμές: 1)του μήκους των οστών 2)του συνολικού βάρους 3)της οστικής πυκνότητας 4)της περιεκτικότητας των οστών σε ανόργανα συστατικά
Mayer-Mileur L. 2008/ Η.Π.Α.	Συμμετοχή 33 νεογνών χωρισμένα: 11 στην ομάδα παρέμβασης MOM, 11 στην ομάδα παρέμβασης OT, 11 στην ομάδα ελέγχου. Κριτήρια εισαγωγής ήταν τα εξής: ηλικία κύησης 26 έως 31 εβδομάδες,	Κινητοποίηση όλων των άκρων και των κυριότερων αρθρώσεων με παθητική κίνηση ενάντια στην αντίσταση που προσέφεραν τα νεογνά. Διάρκεια	Καθώς η απτική διέγερση μπορεί να έχει επηρεάσει την ανάπτυξη των νεογνών στην ομάδα ΡΑ, τα βρέφη της ομάδας ελέγχου λάμβαναν μια ημερήσια	Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις τιμές: 1)της οστικής περιοχής 2)του μήκους των οστών 3)του συνολικού βάρους 4)της οστικής πυκνότητας

	<p>το κατάλληλο σωματικό μέγεθος για την ηλικία κύησης, την ικανότητα να ανέχεται την εντερική τροφή, να μην παίρνει άλλα φάρμακα εκτός από τα κατάλληλα συμπληρώματα βιταμινών. Απαραίτητη η γονική συναίνεση.</p>	<p>παρέμβασης:5-10min ημερησίως, κάθε ημέρα για 27-28 ημέρες.</p>	<p>περίοδο διάρκειας 5 λεπτών όπου τα κρατούσαν και τα χάιδευαν οι μητέρες τους.</p>	<p>5)της περιεκτικότητας των οστών σε ανόργανα συστατικά</p>
<p>Vignochi CM. 2008/ Βραζιλία</p>	<p>Το δείγμα περιελάμβανε 15 πρόωρα βρέφη στο γκρουπ παρέμβασης και 14 στο γκρουπ ελέγχου ,συνολικά 29 ασθενείς. Ήταν όλα υγιή πρόωρα βρέφη στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, με ηλικία κύησης μεταξύ 26 και 34 εβδομάδων και βάρος γέννησης μικρότερο από 1600 g, με το κατάλληλο μέγεθος για την ηλικία κύησης, ανοχή στην εντερική τροφή, δεν παρουσίαζαν καμία ασθένεια εκτός από την πρόωρη ζωή και δεν απαιτούσαν οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό. Απαραίτητη η γονική συναίνεση</p>	<p>Το πρόγραμμα παρέμβασης βασίστηκε στο πρωτόκολλο Moyer-Mileur, αυξάνοντας το χρόνο σε 15 min. 10 επαναλήψεις της κάθε κίνησης πραγματοποιήθηκαν στους καρπούς, τους αγκώνες, τους ώμους, τους αστραγάλους, τα γόνατα και τους γοφούς. Η αλληλουχία εκτελέστηκε αργά και με κατεύθυνση από πάνω προς τα κάτω, με μέσο όρο 6 κινήσεις/ min με την εξής ακολουθία: δεξί χέρι, αριστερό χέρι, δεξί πόδι, αριστερό πόδι και, τέλος, ταυτόχρονες κινήσεις και των δύο ποδιών. Ο φυσιοθεραπευτής εκτέλεσε τότε 10 κινήσεις με</p>	<p>Τα βρέφη της ομάδας ελέγχου λάμβαναν μια συχνή περίοδο επαφής όπου τα κρατούσαν και τα χάιδευαν οι μητέρες τους χωρίς όμως να δημιουργείται κίνηση και αρθρική συμπίεση.</p>	<p>Καταγράφηκαν αυξήσεις στις τιμές των παρακάτω: 1)της οστικής περιοχής 2)του μήκος των οστών 3)του συνολικού βάρους 4)της οστικής πυκνότητας 5)της περιεκτικότητας των οστών σε ανόργανα συστατικά</p>

		<p>τα χέρια του στο θώρακα του βρέφους, ακολουθώντας τις αναπνευστικές κινήσεις</p> <p>Διάρκεια: συνολική παρέμβαση 15min 5 φορές την εβδομάδα για 21 ημέρες.</p> <p>Το νεογνό βρισκόταν στις πλάγια θέση. Η θεραπεία πραγματοποιήθηκε πάντα από τον ίδιο φυσικοθεραπευτή, τουλάχιστον 30min μετά το τάισμα</p>		
--	--	---	--	--

Πίνακας 3. Βασικά Χαρακτηριστικά Ασθενών

(Η ηλικία, το βάρος και το ύψος δίνονται με τη μορφή Mean± SD, Άρρεν/Θήλυ)

	Mayer-Mileur L. 2000	Mayer-Mileur L. 2008	Vignochi CM. 2008
Ηλικία Κύησης	29.7±1.5	29.9±1.4	30.7±1.5
Βάρος Γέννησης	1270.5±214.5	1212.8±227.5	1333.8±288.3
Φύλο(A/Θ)	17A/15Θ	17A/16Θ	12A/17Θ
Τύπος Τροφής	17 Γάλα Μητέρας 15 Γάλα σε σκόνη	33 Γάλα Μητέρας	5 Γάλα Μητέρας 7 Γάλα σε σκόνη 7 Και τα δύο

Πίνακας 4. Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος

Μελέτη	Τυχαιοποίηση	Απόκρυψη κατανομής	Τυφλοποίηση	Απώλεια δεδομένων	Καταληκτικά σημεία	Άλλες μορφές
Mayer-Mileur L. 2000	1	1	1	1	1	1
Mayer-Mileur L. 2008	1	1	1	1	1	3
Vignochi CM. 2008	1	1	1	1	1	1

- 1= Χαμηλός κίνδυνος για συστηματικό σφάλμα
2= Υψηλός κίνδυνος για συστηματικό σφάλμα
3. Αβέβαιος κίνδυνος για συστηματικό σφάλμα

6.4.4. Αποτελέσματα μελετών

Οι Mayer-Mileur και συν(2000) δημιούργησαν αυτή τη τυχαιοποιημένη μελέτη για να περιγράψουν την επίδραση των τεχνικών φυσικοθεραπείας πάνω στην οστική και σωματική μάζα 16 πρόωρων νεογνών σε σχέση με 16 πρόωρα νεογνά τα οποία άνηκαν στην ομάδα ελέγχου. Με την εισαγωγή τους στη μελέτη και τα 32 νεογνά μετρήθηκαν για το βάρος τους, τα χαρακτηριστικά των οστών τους(οστική πυκνότητα, μήκος κτλ) και για συστατικές ουσίες των οστών τους(φώσφορος, ασβέστιο κτλ). Τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση του βάρους ήταν μία ζυγαριά ενώ για τις υπόλοιπες μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε η τεχνική DEXA δηλαδή μια δέσμη φωτονίων διπλής ενεργείας. Οι συμμετέχοντες μετρήθηκαν σε πρηνή θέση με το αντιβράχιο δεμένο με την παλάμη να ακουμπάει την επίπεδη επιφάνεια με γωνία 45°. Όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο τεχνικό ο οποίος δεν ήξερε για την κατανομή των συμμετεχόντων. Η παρέμβαση στην ομάδα PA έγινε από τον ίδιο θεραπευτή καθώς και η καθημερινή διαδραστική περίοδος, όπου υπήρχε απτική επαφή με τα νεογνά χωρίς ,ωστόσο, να προκαλείται κίνηση. Η δεύτερη μέτρηση που έγινε στην έρευνα ήταν αφού

τα νεογνά έφταναν στα 2kg συνολικού βάρους που ήταν το κριτήριο για τον τερματισμό της και όπου πραγματοποιούνταν οι ίδιες μετρήσεις κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Με τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των 2 γκρουπ παρουσιάζονται οι εξής διαφορές: α)τα ποσοστά αύξησης του βάρους από την γέννηση μέχρι την έναρξη της έρευνας και από την έναρξη μέχρι να γίνουν 1.8kg ήταν σταθερά και στις 2 ομάδες όμως μετά η ομάδα PA εμφάνισε απότομη αύξηση βάρους σε σχέση με την ομάδα ελέγχου($P=0.04$), β) παρατηρήθηκε διακριτή βελτίωση στα χαρακτηριστικά των οστών στην ομάδα παρέμβασης στη τελική μέτρηση ($P\leq 0.05$, t test) και γ) βιοχημικά στοιχεία των οστών δεν ξέφυγαν από τα φυσιολογικά όρια όπως και δεν είχαν σημαντικές αυξήσεις ή μειώσεις. Ως συμπέρασμα των παραπάνω υποστηρίζεται η υπόθεση πως η καθημερινή εφαρμογή φυσικοθεραπείας σε λιποβαρή πρόωρα νεογνά αυξάνει την ανάπτυξη της οστικής πυκνότητας και βοηθάει στην πρόσληψη βάρους.

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη των **Mayer-Mileur και συν.(2008)** συμμετείχαν αρχικά 50 πρόωρα νεογνά αν και από αυτά τα 22 απορρίφθηκαν κατά τη διάρκεια της έρευνας και έτσι την ολοκλήρωσαν 33 άτομα χωρισμένα σε 3 ομάδες των 11 ατόμων η καθεμία. Οι δύο από τις 3 ομάδες εφάρμοσαν παρέμβαση(στην μία οι μητέρες και στην άλλη εργοθεραπευτές) και η τρίτη ήταν η ομάδα ελέγχου. Εκτός από την καθημερινή μέτρηση του βάρους τους τα νεογνά μετρήθηκαν μία φορά κατά την έναρξη της μελέτης και μία φορά στο τέλος δηλαδή όταν έφταναν τα 2kg συνολικού βάρους. Η μέτρηση που πραγματοποιήθηκε στα νεογνά αφορούσε τις τιμές του βάρους, των χαρακτηριστικών των οστών(οστική πυκνότητα, μήκος οστών, οστική έκταση κτλ) και τα βιοχημικά συστατικά των οστών(φώσφορος, ασβέστιο κτλ). Ως εργαλεία μέτρησης χρησιμοποιήθηκαν μία ζυγαριά, πλαστική μετροταινία για την μέτρηση του μήκους και η τεχνική DEXA, μια δέσμη φωτονίων διπλής ενεργείας, για τις υπόλοιπες μεταβλητές. Η χρήση της τεχνικής DEXA έγινε από τεχνικό ο οποίος είχε άγνοια για την κατανομή των νεογνών. Εδώ πρέπει να σημειωθεί πως τα άτομα στην ομάδα ελέγχου δέχθηκαν καθημερινή διαδραστική περίοδο, όπου υπήρχε απτική επαφή χωρίς όμως να προκαλείται κίνηση. Αφού συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα των αναλύσεων στο τέλος της έρευνα προέκυψε πως: α) υπήρξε σημαντική αύξηση στο συνολικό βάρος των συμμετεχόντων στα γκρουπ MOM και OT ($P=0.001$), β) οι τιμές των χαρακτηριστικών των οστών αυξήθηκαν αρκετά και στα δύο γκρουπ όπου εφαρμόστηκε παρέμβαση($P=0.03$) και γ) δεν υπήρξε σημαντική στατιστική διαφορά των συστατικών στοιχείων των οστών ανάμεσα στα 3 γκρουπ εντούτοις όλα ήταν στα φυσιολογικά επίπεδα. Ως απόρροια των αποτελεσμάτων της παραπάνω έρευνας καταγράφεται πως οι μητέρες των πρόωρων νεογνών μπορούν να βελτιώσουν την οστική πυκνότητα και το συνολικό βάρος των νεογνών με τη χρήση τεχνικών

φυσικοθεραπείας αλλά και εμμέσως υποστηρίζεται η υπόθεση της αύξησης του συνολικού βάρους και των χαρακτηριστικών των οστών.

Στη τυχαιοποιημένη μελέτη των **Vignochi CM** και συν. εφαρμόστηκαν τεχνικές παθητικής κινητοποίησης σε ένα δείγμα 29 πρόωρων νεογνών με στόχο την αύξηση του συνολικού βάρους και της οστικής πυκνότητας. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις στην αρχή και στο τέλος της έρευνας καθώς και ανά μία εβδομάδα από την έναρξή της για τις εξής μεταβλητές: a) το συνολικό βάρος των συμμετεχόντων, b) τα χαρακτηριστικά των οστών τους(οστική πυκνότητα, μήκος κτλ) και c) για τις συστατικές ουσίες των οστών τους(φώσφορος, ασβέστιο κτλ). Για την καταγραφή των τιμών χρησιμοποιήθηκαν εργαλεία όπως ζυγαριά, πλαστικός ανθρωπομετρικός χάρακας και η τεχνική DEXA με τα νεογνά ακινητοποιημένα και καλυμμένα με κουβέρτα μέχρι τη μέση ώστε να μην προκαλείται δυσφορία λόγω κρύου. Ο τεχνικός ο οποίος πραγματοποίησε τις μετρήσεις με τη τεχνική DEXA δεν είχε επίγνωση για την κατανομή των συμμετεχόντων στις ομάδες. Οι μετρήσεις που διεξήχθησαν κατά τη διάρκεια της έρευνας ήταν ίδιες και πραγματοποιήθηκαν από τους ίδιους μελετητές. Μετά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων αποδείχθηκε πως υπήρξε αρκετή αύξηση στο συνολικό βάρος των νεογνών που δέχθηκαν κινητοποίηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($P<0.001$), ανοδική πορεία παρουσίασαν οι τιμές στα χαρακτηριστικά των οστών(οστική πυκνότητα, οστική επιφάνεια, μήκος κτλ) ($P=0.001$) ενώ τα βιοχημικά στοιχεία των οστών δεν παρουσίασαν κάποια διαφορά μεταξύ των 2 γκρουπ. Συμπερασματικά προκύπτει πως η εφαρμογή κινητοποίησης στα πρόωρα νεογνά προκαλεί τις αναμενόμενες βελτιώσεις και αυξήσεις στο συνολικό βάρος και στην οστική πυκνότητα των νεογνών.

6.5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με βάση τα παραπάνω ερευνητικά στοιχεία προκύπτει ότι εφαρμογή των φυσικοθεραπευτικών τεχνικών στα πρόωρα νεογνά μπορεί να αυξήσει την οστική τους πυκνότητα καθώς και το συνολικό τους βάρος. Όμως οι μεταβλητές αυτές επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες οπότε δεν είναι απόλυτα θεμελιωμένη η συμβολή της φυσικοθεραπείας στην περίπτωση αυτή. Είναι αναγκαίο να καθοριστεί η δοσολογία της παρέμβασης καθώς οι έρευνες που μελετήθηκαν αναφέρουν διαφορετικούς χρόνους θεραπείας και διαφορετική περιοδικότητα. Ένας ακόμη παράγοντας που πρέπει να μελετηθεί είναι η πρόσληψη των θρεπτικών ουσιών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Σε προηγούμενες μελέτες που αφορούσαν μονό τα βιοχημικά στοιχεία των οστών σε σχέση με την οστική πυκνότητα σε πρόωρα νεογνά, αναφέρθηκε πως η πρόσληψη φωσφόρου, ασβεστίου και βιταμίνης D πρέπει να είναι επαρκείς για να αναπτυχθούν τα οστά ικανοποιητικά στην περίπτωση των νεογνών

αυτών(Greer FR, McCormick, 1986 & Johnston CC, Selmenda CW, 1991). Αν και ελάχιστο το υλικό προς μελέτη φαίνεται πως όλοι οι ερευνητές μεταξύ τους συμφωνούν για τα θετικά αποτελέσματα της φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης στα πρόωρα νεογνά και την οστική τους πυκνότητα. Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί πως δεν υπάρχουν στοιχεία που να αντιτίθενται στην παραπάνω παρέμβαση αρκεί τα νεογνά να είναι απόλυτα υγιή και να μπορούν να δεχθούν φυσικοθεραπεία καθώς τα νεογνά που είχαν προβλήματα υγείας ή έπρεπε να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο αποκλείονταν κατευθείαν από την έρευνα. Όμως το 2011 οι Petra E Breukhoven et al.(4) δημοσίευσαν μία κλινική μελέτη η οποία διερευνούσε την επίδραση της προωρότητας στην οστική πυκνότητα ατόμων ηλικίας 18 μέχρι 24 ετών. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 276 άτομα εκ των οποίων τα 151 γεννήθηκαν πρόωρα και τα 125 κανονικά. Ως αποτέλεσμα προέκυψε πως δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην οστική τους πυκνότητα καθώς όλοι οι συμμετέχοντες βρισκόντουσαν στα φυσιολογικά όρια. Πρέπει να αναφερθεί ότι στην έρευνα δεν συμπεριλήφθηκαν άτομα τα οποία εμφάνισαν δυσκολίες σαν πρόωρα νεογνά. Ωστόσο αυτά τα πρόωρα νεογνά θα μπορούσαν να είναι αυτά που θα εμφάνιζαν μειωμένη οστική πυκνότητα και θα είχαν αυξημένο κίνδυνο για την δημιουργία καταγμάτων. Επομένως απαιτείται επιπλέον έρευνα πάνω σε αυτό το θέμα και δημοσίευση των αποτελεσμάτων διότι η χρηματοδότηση είναι αναγκαία ώστε να διευκρινιστεί η βαρύτητα της φυσικοθεραπευτικής παρέμβασης για την αύξηση της οστικής πυκνότητας στα πρόωρα νεογνά και έτσι θα μπορούσαν να δημιουργηθούν νέες θέσεις εργασίας που θα απευθύνονται σε εξειδικευμένους φυσικοθεραπευτές οι οποίοι θα παρέχουν τέτοιου είδους φυσικοθεραπείας σε κάθε παιδιατρική κλινική που περιθάλπει πρόωρα νεογνά. Ως αποτέλεσμα τα πρόωρα νεογνά θα αντιμετωπίζουν λιγότερα προβλήματα στην ενήλική τους ζωή, θα μειώνεται ο χρόνος παραμονής τους και ο κίνδυνος έκθεσης τους σε ενδονοσοκομιακές λοιμώξεις καθώς και θα ελαττωθούν τα έξοδα φροντίδας τους (Helm I, Landin LA, Nilsson BE. *Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16. Acta Paediatr Scand. 1985;74:264–267.*)

6.6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, προκύπτει πως η συστηματική φυσικοθεραπευτική παρέμβαση σε πρόωρα νεογνά αυξάνει την οστική πυκνότητα και μειώνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών των οστών. Επίσης επιταχύνεται η αύξηση του συνολικού βάρους των νεογνών και έτσι μειώνεται η παραμονής τους στο μαιευτήριο. Παρόλα αυτά είναι αναγκαίο να γίνει περαιτέρω έρευνα στο πεδίο αυτό καθώς πρέπει να διευκρινιστούν ακόμα πολλά σημεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

1. “Maternal-administered physical activity enhances bone mineral acquisition in premature very low birth weight infants” *LJ Moyer-Mileur, SD Ball, VL Brunstetter and GM Chan*
2. “Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study” *CM Vignochi, E Miura and LH Canani*
3. “Daily Physical Activity Program Increases Bone Mineralization and Growth in Preterm Very Low Birth Weight Infants Laurie” *J. Moyer-Mileur, PhD, RD, CD; Vickie Brunstetter, MOTR/L; Teresa P. McNaught, RN; Gurmail Gill, BS; and Gary M. Chan, MD*
4. “Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults” *Petra E Breukhoven, RalphWJ Leunissen, SandraWK de Kort, Ruben HWillemsen and Anita C S Hokken-Koelega*

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

MedLine (μέσω PubMed)

#11 #7 AND #8 AND #9 AND #10

#10 clinical trial

#9 #5 OR #6

#8 #3 OR #4

#7 #1 OR #2

#6 physiotherapy

#5 physical therapy

#4 preterm infants

#3 premature neonatal

#2 bmd

#1 bone mass density

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. 2008. Manual of Neonatal Care. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/LippincottWilliams &Wilkins
2. Linden DW, Paroli ET, Doron MW. 2000. Preemies: The Essential Guide for Parents of Premature Babies. New York: Pocket Books
3. Furman L, Baley J, Borawski-Clark E, Aucott S, Hack M. 1996. Hospitalization as a measure of morbidity among very low birth weight infants with chronic lung disease. *J. Pediatr.* 128:447–52.
4. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. 2005. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 116:400–6
5. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. 2003. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birthweight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 289:1124–29
6. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, Croen LA, Greene J, et al. 2004. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 144:799–803)
7. Finer NN, Higgins R, Kattwinkel J, Martin RJ. 2006. Summary proceedings from the apnea of prematurity group. *Pediatrics* 117:47-51
8. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. 2008. Manual of Neonatal Care. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/LippincottWilliams &Wilkins
9. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. 2001. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 107:E1
10. Fowlie PW. 2005. Managing the baby with a patent ductus arteriosus. More questions than answers? *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* 90(3):F190

11. Vamvakas EC, Strauss RG. 2001. Meta-analysis of controlled clinical trials studying the efficacy of rHuEPO in reducing blood transfusions in the anemia of prematurity. *Transfusion* 41(3):406-415
12. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile L-A, Verter J, Wright LL. 1996. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the national institute of child health and human development neonatal research network. *Journal of Pediatrics* 129(1):63-71
13. DeMarini S, Tsang RC. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. In: Fanaroff A, Martin R, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine*, 7th Ed. St. Louis, MO: Mosby, Inc., 2002; 1376-1392.
14. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 147-170.
15. Ryan S. Bone mineralization in preterm infants. *Nutrition* 1998; 14: 745-747
16. Dabezies EJ, Warren PD. Fractures in very low birth weight infants with rickets. *Clin Orthop Rel Res* 1997; 233-239.
17. LS, Jones CJ, Ryan SW. Bone mineralization in ex-preterm infants aged 8 years. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 658-661
18. Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, Lunt M, Cole TJ, Lucas A. Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 810-820.
- C. Cooper, S. Westlake, N. Harvey, K. Javaid, E. Dennison, and M. Hanson, "Review: developmental origins of osteoporotic fracture," *Osteoporosis International*, vol. 17, no. 3, pp. 337-347, 2006.
19. M. E. Miller and T. N. Hangartner, "Temporary brittle bone disease: association with decreased fetal movement and osteopenia," *Calcified Tissue International*, vol. 64, no. 2, pp. 137-143, 1999
20. Rauch, F. & Schoenau, E. (2002). Skeletal development in premature infants: a review of bone
21. physiology beyond nutritional aspects. *Archives of disease in childhood*, 86, 82-85.
22. Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int* 1996;6:120-6.

23. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, et al. (1993) Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 341: 72–75
24. J. Rigo, C. Pieltain, B. Salle, and J. Senterre, “Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants,” *Acta Paediatrica*, vol. 96, no. 7, pp. 969–974, 2007
25. M. S. Fewtrell, A. Prentice, T. J. Cole, and A. Lucas, “Effects of growth during infancy and childhood on bone mineralization and turnover in preterm children aged 8-12 years,” *Acta Paediatrica*, vol. 89, no. 2, pp. 148–153, 2000.
26. Α. Άγιος. (2007). Περιγραφική & Εφαρμοσμένη Ανατομική-Α. Γενική Ανατομική. Β.1.1 Τα οστά. University Studio Press.
27. Dowey, P. A., & Siegel, M. I. (2006). *Bone Biology and the Clinical Implications for Osteoporosis*.
28. Gray. (2004). Μυοσκελετικό σύστημα, *Gray's Anatomy* (39 εκδ.). (S. S, Επιμ.) New York: Elsevier.
29. RS, T. (2005). Blood and bone: Two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem cell niche. *Blood* 105 , σσ. 2631–2639.
30. “Maternal-administered physical activity enhances bone mineral acquisition in premature very low birth weight infants” *LJ Moyer-Mileur, SD Ball, VL Brunstetter and GM Chan*
31. “Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study” *CM Vignochi, E Miura and LH Canani*
32. “Daily Physical Activity Program Increases Bone Mineralization and Growth in Preterm Very Low Birth Weight Infants Laurie” *J. Moyer-Mileur, PhD, RD, CD; Vickie Brunstetter, MOTR/L; Teresa P. McNaught, RN; Gurmail Gill, BS; and Gary M. Chan, MD*
33. “Preterm birth does not affect bone mineral density in young adults” *Petra E Breukhoven, RalphWJ Leunissen, SandraWK de Kort, Ruben HWillemsen and Anita C S Hokken-Koelega*

34. J. A. Buckwalter, M. J. Glimcher, R. R. Cooper, and R. Recker, "Bone biology. I: structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization," *Instructional Course Lectures*, vol. 45, pp. 371–386, 1996.
35. P. A. Downey and M. I. Siegel, "Bone biology and the clinical implications for osteoporosis," *Physical Therapy*, vol. 86, no. 1, pp. 77–91, 2006.
36. M. Capulli, R. Paone, and N. Rucci, "Osteoblast and osteocyte: games without frontiers," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 561, pp. 3–12, 2014.
37. Cashman, K.D., Ginty, F., Bone, in *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, L.T. B Cabarello, P Finglas, Editor. 2003, Academic Press: London. p. 557-565
38. T. L. Andersen, T. E. Sondergaard, K. E. Skorzynska et al., "A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone," *American Journal of Pathology*, vol. 174, no. 1, pp. 239–247, 2009
39. J. R. Mosley, "Osteoporosis and bone functional adaptation: mechanobiological regulation of bone architecture in growing and adult bone, a review," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 37, no. 2, pp. 189–199, 2000
40. V. Everts, J. M. Delaissi'e, W. Korper et al., "The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 17, no. 1, pp. 77–90, 2002).
41. (Cashman, K.D., Ginty, F., Bone, in *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, L.T. B Cabarello, P Finglas, Editor. 2003, Academic Press: London. p. 557-565
42. Luiz Carlos Junqueira, Jose Carneiro. *Basic Histology*. Lange Medical Books McGraw-Hill, 2003; 200-205.
43. Rauch F, Schoenau E (2001) Changes in bone density during childhood and adolescence: an approach based on bone's biological organization. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(4): 597-604
44. Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:57–62.
45. Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1330–3
46. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991;179:735–8.

47. Thomas KA, Cook SD, Bennett JT, Whitecloud TS III, Rice JC. Femoral neck and lumbar spine bone mineral densities in a normal population 3–20 years of age. *J Pediatr Orthop* 1991;11:48–58
48. WHO, “WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level,” Summary Meeting Report, World Health Organization, Brussels, Belgium, 2004.
49. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, et al. (1994) Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 93: 799–808.
50. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, et al. (1990) Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 263: 665–668.
51. Carmeliet GC Verstuyf A, Daci E, Bouillon R. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: genomic mechanisms involved in bone biology. In: Seibel MJ, Robbins SP, Bilezikian JP, eds. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism*. San Diego, Calif: Academic Press; 1999: 217–231.
52. Marks SC, Hermey DC. The structure and development of bone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology*. San Diego, Calif: Academic Press; 1996:3–14.
53. Goltzman D, Miao D, Panda DK, Hendy GN. Effects of calcium and of the vitamin D system on skeletal and calcium homeostasis: lessons from genetic models. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89–90:485–489.
54. Marks SC Jr, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am J Anat*. 1988;183:1– 44.
55. Maurel, D. B., Boisseau, N., Benhamou, C. L., & Jaffre, C. (2011). Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporosis International*, 23(1), 1–16
56. Wengreen HJ, Munger RG, Cutler DR, et al. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res* 2004; 19:537-45
57. (Kanis JA, Johnell O, Gullberg BO, Allander E, Dilşen G, et al. (1992). Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 305(6862): 1124-1128)
58. H. K. Genant, K. Engelke and S. Prevrhal “Advanced CT bone imaging in osteoporosis” 2008

59. Arnold I, Brenner, June Koshy, MD, Jose Morey, MD, Cheryl Lin, MD, Jason DiPoce, MD “The Bone Scan” 2012
60. Laskey MA1 “Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition”.1996
61. Kanis, J.A., Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int*, 1994. 4(6): p. 368-81
62. Blake, G.M. and I. Fogelman, Interpretation of bone densitometry studies. *Semin Nucl Med*, 1997. 27(3): p. 248-60.
63. Moore SW, Roca-Cusachs P, Sheetz MP. Stretchy proteins on stretchy substrates: the important elements of integrin-mediated rigidity sensing. *Dev Cell*. 2010; 19:194–206.
64. Huang, H., Kamm, R. D., and Lee, R. T. (2004) Cell mechanics and mechanotransduction: pathways, probes, and physiology. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 287, C1–C11
65. Scull S, Deitz J. Competencies for the physical therapist in the neonatal intensive care unit (NICU). *Pediatr Phys Ther.* 1989;1: 11–14
66. Sweeney JK, Heriza CB, Reilly MA, et al. Practice guidelines for the physical therapist in the neonatal intensive care unit (NICU). *Pediatr. Phys Ther.* 1999;11:119 – 132
67. Thoyre SM, Shaker CS, Pridham KF. The early feeding skill assessment for preterm infants. *Neonatal Netw.* 2005;24:7–16
68. Thelen E, Smith LB. *A Dynamic Approach to the Development of Cognition and Action*. Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology Press/Bradford Books Series in Cognitive Psychology; 1994
69. Heriza CB. Motor development: traditional and contemporary theories. In: Lister M, ed. *Contemporary Management of Motor Control Problems*. Proceedings of the II Step Conference. Alexandria, VA: The Foundation for Physical Therapy; 1991:99–126.
70. *International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001
71. Dunn MS, Reilly MC, Johnston AM, et al. Development and dissemination of potentially better practices for the provision of family-centered care in neonatology: the Family-Centered Care Map. *Pediatrics*. 2006;118:S95–S107
72. Monterosso L, Kristjanson L, Cole J. Neuromotor development and the physiologic effects of positioning in very low birth weight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2002;31:138–46.

73. Short MA, Brooks-Brunn JA, Reeves DS, et al. The effects of swaddling versus standard positioning on neuromuscular development in very low birth weight infants. *Neonatal Netw.* 1996;15:25–31
74. Schulzke SM, Trachsel D, Patole SK. Physical activity programs for promoting bone mineralization and growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2:CD005387.
75. Cameron EC, Maehle V, Reid J. The effects of an early physical therapy intervention for very preterm, very low birth weight infants: a randomized controlled clinical trial. *Pediatr Phys Ther.* 2005;17:107–119.
76. Girolami GL, Campbell SK. Efficacy of a neuro-developmental treatment program to improve motor control in infants born prematurely. *Pediatr Phys Ther.* 1994;6:175–184.
77. Massaro AN, Hammad TA, Jazzo B, et al. Massage with kinesthetic stimulation improves weight gain in preterm infants. *J Perinatol.* 2009;29:352–357.
78. Vaivre-Douret L, Oriot D, Blossier P, et al. The effect of multimodal stimulation and cutaneous application of vegetable oils on neonatal development in preterm infants: a randomized controlled trial.
79. Vickers A, Ohlsson A, Lacy JB, et al. Massage for promoting growth and development of preterm and/or low birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2:CD000390.
80. Harrison L, Oliver L, Cunningham K, et al. Effects of gentle human touch on preterm infants. *Neonatal Netw.* 1996;15:35–42.