Az ásványi csonttömeg és a csontszerkezet radiológiai vizsgálóeljárásai és experimentális, valamint klinikai összefüggései

Érdi Gergő

Semmelweis Egyetem, 2005

Tartalomjegyzék

Bevezető

A csontok élettanának és a csontsűrűség-csökkenés klinikai vonatkozásainak rövid áttekintése után dolgozatomban a csontok ásványi tartalmának jelenleg elterjedt radiológiai vizsgálómódszereit mutatom be, klinikai és biofizikai megközelítésben egyaránt.

Ezekután egy, a Radiológiai Klinikán 2001-ben kezdődött vizsgálat-sorozat adatait dolgozom fel, új megközelítésben. A különböző modalitások összehasonlítása során kiderült, hogy a morfometriai Nordin-index nagyon alacsony korrelációt mutat az SPA-val mért ásványianyag-tartalommal[1, 2]. Ezért egy új, a röntgensugár-gyengítés területi, kvantitatív analízisén alapuló metodikát dolgoztunk ki, amely, hasonlóan a Nordin-indexhez, kétdimenziós, hagyományos röntgen-felvételeken alkalmazható, viszont egydimenziós távolsági adatok helyett kétdimenziós területek vizsgálatán alapul. Eredményeinkből kiderül, hogy metodikánk sokkal szorosabban korrelál a BMC-vel, mint a Nordin-index.

1. A csont funkciói

Ellentétben a klasszikus felfogással, mely szerint a csontok kizárólag a mechanikai támasztás feladatát ellátó, „nem élő” szervek, ma már tudjuk, hogy ezzel szemben a csontrendszer feladatához tartozik nemcsak a mechanikai védelem és vázszerkezet, hanem döntő a csontok szerepe ásványok (elsősorban a Ca^{2+} és Mg^{2+}) és egyéb anyagok (pl. PO_3^{2-}, HCO_3^-) háztartásában is, emellett pedig a vérképzést biztosító csontvelő számára is helyet biztosítanak.

Ezen funkciók ellátásához a csont állandó átépülésben (lebontás és felépítés dinamikus egyensúlyában) van, amelyet szöveti szerkezete biztosít: az **osteoblastok** végzik a matrix szerves alapját képző I-es típusú kollagén szintézisét és biztosítják érését is, ugyanakkor a resorptiot végző **osteoclastok** parakrin aktiválásában is résztvesznek. A kész csontszövet állományába ágyazódott osteoblastok az **osteocyták**: nyúlványaik az idegsejtekéhez hasonlító információtovábbító hálózatot alkotnak, és az osteoblastok és osteoclastok hely-specifikus aktiválásával a mechanikai behatásoknak megfelelően irányítják a remodelinget[3].

A sokrétű csontfunkció különböző aspektusai közül jelen dolgozat a csont mechanikai teherbírását, az ennek hátterét jelentő ásványi szerkezetet meghatározó tényezőket, ezek radiológiai vizsgálati lehetőségeit tárgyalja. A mechanikai teherbírást a törőerővel jellemezhetjük, és a csont ásványtartalmán kívül függ geometriai tényezőktől, a csontgerendák mikro- és makroarchitektúrájától és az átépülés ütemétől[4, 5, 6].

2. A csontsűrűség klinikai jelentősége

2.1. Osteoporosis

Az emberiség túlnyomó része, a civilizációnak általában, és az annak részét képező orvostudománynak köszönhetően, ma lényegesen hosszabb élettartamra számíthat, mint amire biológiai fajként felkészült: az élővilágban a szaporodási képességet nem haladja meg az egyedek élettartama. Ez tehát azt jelenti, hogy olyan kort ér meg az emberi szervezet, amelyre az evolúció nem készítette fel, és ez természetesen a csontokat is érinti: a csont-turnover egyensúlya a rezorptív irányba tolódik el. Ez, kiegészülve más, életmódbeli hatásokkal, azt eredményezi, hogy az össz-csonttömeg a 25-30 éves korban elért csúcsérték (*peak bone mass*) után folyamatosan, évente körülbelül 0,5-1%-kal csökken[7], végeredményben az öregedés során nőknél a teljes csonttömeg 30-40, férfiaknál 20-30%-a vész el.

2.1.1. Epidemiológia

Világszerte összesen kb. 200 millió nőt és férfit érint az osteoporosis, a nők és férfiak aránya körülbelül 80% : 20%. Elsősorban az idősek népbetegségéről van szó: a 60-70 évesek egyharmada, a 80 év felettiek kétharmada érintett. Az 1996-os *NIH Osteoporosis Consensus Development Conference* megállapítása szerint az Egyesült Államokban, Japánban, és az akkori Európai Unió területén összesen legalább 75 millió ember szenvedett csontritkulásban[8].

A csontritkulás magyarországi epidemiológiájáról részletes felmérés az egész Európát átfogó, 1994-es EVOS (*European Vertebral Osteoporosis Study*) tanulmány keretében készült[9]. Az összlakosságra számítva a csontritkulás prevalenciája 8-10%, ezzel az értékkel hazánk a környező európai országok közül a legrosszabbak közé tartozik. A reprezentatív mintában az 50 év feletti nők 28,3%-a, a férfiak 23,3%-a esetén találtak osteoporosist jelző csontsűrűségi értékeket. Mindezek eredményeképpen évente körülbelül 14-15 ezer csípőtáji törés, 25-28 ezer distalis radiusvég-törés, 30-40 ezer csigolyatesttörés, és 8-10 ezer proximalis humerusvégtörés fordul elő.

2.1.2. Etiológia

Az időskori jelentős csontállomány-vesztés hátterében több, egyaránt az időskorra jellemző folyamat áll:

- **Hormonális elváltozások**[10]: Nőkben a termékenység fiziológiás elvesztése és az azzal járó élettani-hormonális elváltozások összessége a menopausa, amely nagy egyéni szórással az 50 éves kor körül kezdődik. Az ösztrogénhiányos állapot a parathormon hatásának perifériás gátlásoldásán, a calcitonin-rezerv csökkenésén, a kálciumürítés fokozódásán és az osteoclastok aktiválásán[11] keresztül vezet negatív csontegyensúlyhoz, elsősorban a trabecularis csontállományban. Mindez ahhoz vezet, hogy a kevesebb, mint 1%-os évenkénti csontvesztési ütem a menopausa kezdetét követően a többszörösére, évi 3-5%-ra gyorsul.

  Viszonylag frissebb felismerés a férfi nemihormonok szerepe az osteoporosisban[12]: a tesztoszteron és a dehidroepi-androszteron szintjének csökkenése hypogonadismus vagy pl. műtéti gonadectomia esetén vezet jelentősebb csontállomány-vesztéshez. A csontvesztés mechanizmusa különbözik a postmenopausalis osteoporosishoz: nem a csontlebontás üteme gyorsul, hanem az épülési folyamatok szorulnak vissza. A férfiak esetében azonban körülbelül 20%-kal nagyobb a csúcs-csonttömeg, és fiziológiás esetben a nemihormonok szintjének csökkenése fokozatosan alakul ki, nincs a női menopausához hasonló hirtelen változás. Mindezek együttesen vezetnek ahhoz, hogy férfiakban a csontritkulás ritkább, mint nőkben (ráadásul a férfiak rövidebb várható élettartama is csökkenti a betegség kialakulásának lehetőségét).

Bár ennek humán vonatkozása még kutatás tárgyát képezi, hisztidindekarboxiláz-hiányos knockout egereken végzett kísérletekben a petefészek műtéti eltávolításával szimulált menopausát követően a hisztaminhiányos csoporton osteoporosis nem jelentkezett, ami felveti a hisztamin szerepét is a csontritkulás kialakulásában [13].

- **D-hypovitaminosis**: Idősekben gyakran figyelhető meg az elégtelen D-vitamin-ellátottság[14, 15], mind táplálkozási, mind életmódbeli okokból. A D-hypovitaminosis, elégtelen kálcium-bevitellel együtt a megnövekedett parathormon-szinten keresztül vezet a csontállomány csökkenéséhez [16, 17].

- **A mozgás csökkenése**: Az időskori mozgáshiány, az alacsony gravitációs kísérletekhez hasonlóan, elősegíti a csontvesztést [18, 19].

2.1.3. A csontritkulás következménye: a törés

A fentiek tehát a csontállomány ásványianyag-tartalmának csökkenéséhez vezetnek, amely a csont fizikai tűrőképességének romlását, tehát fokozott törhetőséget okoz. Egyéb, szintén időskorban jelentkező tényezők (agyi vérellátás zavarai, tenzió-ingadozás) pedig az elesések gyakoriságát növelik: világos, hogy a két tényező együttese a traumás csonttörések jelentős gyakoriságát okozza időskorban [20]. Az időskori csonttörések típusos helyei a distalis radius, a proximalis femur, és a csigolyák.

A traumát követő immobilizáció a szervezet legyengüléséhez, a mobilizálást követően thromboemboliás szövődményekhez, elhúzódó esetben akár pneumoniához is vezethet. De legtöbbször a sikeres felépülést sem követi a funkció maradéktalan visszatérése: az életminőséget vizsgáló statisztikák szerint pl. csípőtáji törés bekövetkezte után fél évvel tíz betegből öt képtelen segítség nélkül felöltözni, és kilencen nem tudnak egyhuzamban fél mérföldnél (kb. 800 méter) többet gyalogolni, vagy félemeletnyi lépcsőt mászni.

Mivel a jelenleg ismert gyógyszerek a csontállomány csökkenését megfordítani nem, csak megállítani tudják, alapvető az igény az osteoporosis korai felismerésére, a csonttörések kialakulását megelőzendő. Ebben jut szerephez az ásványi csonttömeg mérése, mint a csont fizikai ellenállóképességének előrejelzője [21].

2.2. Secunder osteoporosis

Az involutios osteoporosis kizáró diagnózis: felállításához szükséges valamennyi felmerülő betegség kizárása, amely másodlagos csontritkulást okozhat. A következő fejezetben tárgyalt radiológiai, osteodensitometriai vizsgálatok a secunder osteoporosisok etiológiájára nézve nem szolgálnak specifikus eredménnyel, ezek diagnosztizálásában egyéb (hagyományos röntgenfelvétel, belgyógyászati kivizsgálás, laboratóriumi, stb.) vizsgálatokra van szükség.

Az alábbi felsorolás a patomechanizmus alapján csoportosítva sorolja fel a secunder osteoporosis gyakori alapbetegségeit, okait:

- Ösztrogén-hatás hiánya:
  - Korai menopausa
  - Hosszan tartó secunder amenorrhoea, anorexia nervosa
  - Primer hypogonadismus

  - Orális antikoncipiensek

- Vitamin és tápanyag-hiány
  - Alkoholizmus
  - Csökkent D-vitamin és kalcium-bevitel (pl. vegetáriánusok)
  - Malabsorbtios szindróma
- Szteroid-hatás
  - Cushing-kór
  - Krónikus szteroidkezelés
- Hyperthyreosis, pajzsmirigyhormon-szubsztitúció
- Immobilizáció
- Rheumatoid arthritis (kisizületek környezetére lokalizált csontritkulás)
- Gyógyszer-mellékhatás
  - Krónikus antikoaguláns-terápia
  - Kemoterápia
- Bizonyos öröklődő betegségek, pl. osteogenesis imperfecta, Marfan-szindróma

3. A csontszerkezet radiológiai vizsgálata

A csontritkulás markáns klinikai megnyilvánulása a csonttörés, mivel a célunk azonban az időben elkezdett prevenciós terápia, természetesen alapvető az elvárás a minél koraibb diagnosztizálásra. Az ebben a fejezetben ismertetett radiológiai módszereknek tehát alkalmasnak kell lenniük szűrés-jellegű, követéses vizsgálatokra, ami egyrészt megköveteli az alacsony sugárterhelést (a gyakori ismételhetőség érdekében), az eredménynek pedig pontosnak és reprodukálhatónak kell lennie, az egyéni csontsűrűség követése céljából.

Az egyes vizsgálóeljárások klinikai hatékonyságának összehasonlítására különböző metrikákat használhatunk:

- **Pontosság**: az adott módszerrel meghatározott, és a fizikailag valós ásványianyag-tartalom közelsége
- **Megbízhatóság**: azonos valós érték ismételt mérési eredményeinek variabilitása
- **Érzékenység**: a normális és kóros értékek közötti különbségtételhez szükséges eltérés

3.1. A csontsűrűség mérése

3.1.1. Abszorpciós mérések

Különböző anyagok különböző mértékben csökkentik a rajtuk áthaladó sugárzás energiáját. Egy t szövet μ_t sugárgyengítési együtthatója, E energiájú fotonok esetén:

$$\mu_t = K_t \frac{E^{3.5}}{Z^m}$$

Ahol K_t és m állandó, Z pedig az anyag rendszáma. Természetesen nem rendelhetünk egyértelmű rendszámot olyan összetett anyagokhoz, mint a szövetek, de ettől függetlenül igaz lesz az, hogy különböző atomokat tartalmazó anyagok (tehát különböző ásványianyag-tartalmú csontok) sugárgyengítése is különböző lesz. Az alább ismertetett, fotonelnyelődést mérő módszerek közös tulajdonsága, hogy alacsony sugárterhelést (1-3 mRem) jelentő γ-fotonokat alkalmaz.

Egyfotonos módszerek: SPA, SXA

A legelső, abszorpciometriás mérési módszert *Cameron* és *Sorenson* dolgozták ki a hatvanas években[22]: a *Single Photon Absorptiometry*, rövidítve **SPA** a 125-ös tömegszámú jódizotóp 27.5 keV energiájú γ-sugárzását használja. Az SPA gyakorlati alkalmazásában nehézséget jelent a sugárforrás biztosítása, mivel a 60 napos felezési idejű ^{125}I-t körülbelül félévente cserélni kell, és csökkenti a megbízható-

3.1. ábra. SPA készülék, kalibrációs fantommal ságot, hogy a sugárnyaláb intenzitása időben változó. A *Single energy X-ray Absorptiometry*, rövidítve **SXA**, ezért sugárforrásként egy szűrt spektrumú röntgencsövet alkalmaz.

A sugárforrástól eltekintve, a két módszer fizikai háttere azonos: ismert vastagságú, csak két komponenst (lágyszövetet és csontot) tartalmazó rendszert biztosítva, az áthaladt fotonok energiáját detektáljuk. A csont ásványianyag-tartalma ekkor az alábbi képlet segítségével kiszámítható:

$$m_b = \rho_b \frac{\ln(I_0/I)}{\mu_b \rho_b - \mu_s \rho_s}$$

Ahol ρ a sűrűség, μ pedig a sugárgyengítési együttható csontban és lágyrészben, I_0 a csak lágyrészt tartalmazó rendszeren áthaladó sugárintenzitás, I pedig a mért intenzitás. ρ_b, ρ_s, μ_b, μ_s és I_0 tehát a kalibrációval beállítandó értékek. A gyakorlatban vízbe merítéssel, vagy szövetekvivalens sugárelnyelésű rugalmas anyagok felületre szorításával biztosítjuk az állandó elnyelési utat.

Az egyfotonos módszerek eredménye tehát a mérési tengely egységnyi részére eső csont-szelet ásványi tömege, dimenziója g/cm, elnevezése angol nevének rövidítéséből **BMC**.

Természetesen csak olyan régiókban alkalmazható ez a vizsgálati módszer, ahol az anatómiai viszonyok megfelelnek a kétkomponensű modellnek, ílymódon tehát a postmenopausalis osteoporosis esetén[23] vagy a terhelés hiányában kialakuló csontritkulás [18, 19] szempontjából legjelentősebb csigolyák ásványianyag-tartalmának mérésére nem alkalmas. A corticalis összetételét a radius középső-alsó harmadolópontjának, a csigolyák állapotához közelítő trabecularis csontokét a calcaneusnak és a radius distalis végének a mérésével vizsgáljuk.

Kétfotonos módszerek: DPA, DXA

Mivel a csontanyagcsere helyszíne az endosteum, ennek felszíne döntően befolyásolja egy adott csont turnoverét; ebből adódóan a trabecularis csontállomány érzékenyebb a metabolikus változásokra. Másrészről, a perifériális csontok velőűrjét nagyrészt zsír tölti ki, csökkentve ezáltal a csontvelő felőli osteoclast-toborzás jelentőségét. Mint fentebb láttuk azonban, az anatómiai viszonyok éppen a centralis trabecularis csontok, tehát a csigolyák és a femur vizsgálatát nem teszik lehetővé az egyfotonos módszerekkel. A gyakorlatban pedig az állandó lágyrészvastagságot nehézkes biztosítani.

A fent ismertetett hiányosságokat küszöböli ki az 1966-ban leírt kétfotonos denzitometriás módszert[24]: láttuk, hogy az anyagok sugárgyengítési együtthatója függ a sugarat alkotó fotonok energiájától. Két, különböző energiájú sugárzást alkalmazva tehát az alábbi, kétismeretlenes (m_b és m_s) egyenletrendszerhez jutunk:

$$
\begin{aligned}
I &= I_0 e^{-(\mu_s m_s + \mu_b m_b)} \\
I' &= I_0' e^{-(\mu_s' m_s + \mu_b' m_b)}
\end{aligned}
$$

Ha tehát két különböző energiaszintű fotont használunk a méréshez, a különböző μ-k megfelelő kalibrálása esetén a kétfajta sugárgyengülésből megoldható a fenti egyenletrendszer m_b-re. A mérés eredménye az egységnyi felület alatti csonttömeg, dimenziója tehát g/cm^2, elnevezése az angol rövidítés alapján **BMD**.

Reed az általa leírt *Dual Photon Absorptiometry*hez (**DPA**) eredetileg két izotópot használt: a 60 keV γ-sugárzású ^{214}Am-ot és a 622 keV-on sugárzó ^{131}Cs-ot. A gyakorlatban a 44 és 100 keV-on egyaránt sugárzó, 240 napos felezési idejű ^{153}Gd terjedt el. *Krokowski* 1970-ben az SXA-hoz hasonlóan röntgencsövet használt a kétfotonos denzitometriához, ez a **DXA**[25].

Természetesen kétfotonos módszerrel már közvetlenül vizsgálható a centrális trabecularis csontok ásványianyag-tartalma, a gyakorlatban anterioposterior irányban az L_{1-4} csigolyákról és a femur proximális részéről (collum, trochanter) készítünk vizsgálatot, de a módszerrel teljestest-ásványianyag-tartalom is mérhető.

Vizsgálatok szerint a DPA pontossága 5-10%, megbízhatósága 2-4%, érzékenysége (hasonlóan az SPA-hoz, az instabil sugárforrás miatt) 2% körülire adódik. A DXA esetén a sugárnyaláb állandósága biztosított, intenzitásának növelésével pedig javítható a felbontóképessége, mindezeknek köszönhetően a pontossága 3-6%, a megbízhatóság gerincvizsgálat esetén 1,37%, a combnyak vizsgálata esetén 0,81% [26, 2].

A BMD értelmezése

Adott beteg esetén a csontok ásványianyag-tartalma abszolút értékben nem szolgál sok értékes információval a klinikusnak, mivel nem, kor, de földrajzi régió szerint is a különböző populációkban eltérő a BMD eloszlása: még Európán belül is közel 20%-os eltéréseket találunk a normális csontsűrűségben különböző életmódbeli, éghajlati, genetikai csoportok között[9]. Ezért a gyakorlatban a megfelelő magyar populációhoz viszonyítjuk a mért érték eltérését. Az így képzett adat a *Z-score*, melynek dimenziója a fentiek értelmében a szórás (SD), normálértéke $\pm 2,0$ SD.

Ettől némileg különböző mutató a *T-score*, amely az adott populációnak megfelelő csúcscsonttömeghez, tehát fiatal felnőttkori értékhez viszonyítja, ezáltal a $-2,5$ SD-nél kisebb érték a fokozott törékenységi veszélyt jelzi, függetlenül az életkortól: egy SD-nyi csökkenés körülbelül a törési rizikó megduplázódását jelenti.

A fentiek értelmében a WHO a csontsűrűséget klinikailag a következőképpen klasszifikálja, a T-score alapján [27]:

- *Egészséges*: T-score $\pm 1,0$ SD között

- *Osteopenia*: T-score $-1,0$ és $-2,5$ SD között
- *Osteoporosis*: T-score kisebb $-2,5$ SD-nél
- *Súlyos osteoporosis*: T-score kisebb $-2,5$ SD-nél, és az anamnézisben előfordult csonttörés

A BMD-t vizsgáló eljárásokban közös, hogy nem veszik figyelembe a vizsgált csont geometriai tulajdonságait. Az alább bemutatott QCT és QUS ezzel szemben lehetővé teszik a különböző típusú csontállományok specifikus vizsgálatát, ezzel a BMD-hez képest jelentősen növelve a korrelációt a későbbi csonttörések valószínűségével[28].

3.1.2. Kvantitatív CT (QCT)

Az angol *Hounsfield* kutatásának eredményeként 1972-ben szabadalmaztatta a számítógépes tomográfia (CT) elvét, és Londonban ezévben megkezdte működését az első klinikai prototípus. A CT elméleti hátterével foglalkozó, dél-afrikai *Cormack*-kel 1979-ben megosztott Nobel-díjat kaptak.

A CT-vizsgálat tulajdonképpen önmagában is egyfajta denzitometria, hiszen a mért adatok alapján rekonstruált diszkrét térbeli pontok, a voxelek információtartalma nem más, mint a röntgensugár gyengítése. A hagyományos CT vizsgálat ezekből az adatokból képeket készít, tehát a geometria vizsgálatát teszi lehetővé, ezzel szemben az adatok kvantitatív feldolgozása (megfelelő, ismert ásványianyag-tartalmú fantom sugárgyengítéséhez kalibrálva) lehetővé teszi az egységnyi térre eső ásványi tömeg, tehát a valódi fizikai sűrűség kiszámítását. Ennek mértékegysége tehát g/cm^3.

A **QCT** nagy előnye az egyszerű fotonabszorpciós módszerekhez képest, hogy mivel egyrészt térpontról-térpontra külön-külön nyújt információt, másrészt geometriai adatokat is tartalmaz, lehetővé teszi a csontállomány egyes részeinek szétválasztását, közvetlenül mérhető a trabecularis vagy a corticalis állomány sűrűsége. Hátránya viszont a fotonabszorpciós módszerekhez képest két nagyságrenddel nagyobb sugárterhelés (100-500 mRem/vizsgálat) és a magasabb költség.

Ezzel szemben a perifériás QCT vizsgálat (**pQCT**) lényegesen kisebb (1 mRem nagyságrendű) sugárterheléssel dolgozik, és lehetővé teszi a hosszú csöves csontok eltöréséhez szükséges erő számítását (*cross-sectional modulus of inertia*, **CSMI**), ezért remekül használható a csípőtáji csonttörések rizikóbecslésében.

3.1.3. Kvantitatív ultrahang (QUS)

Az ultrahang nagyfrekvenciájú rezgéshullám, amely, mint mindenféle hanghullám, különböző közegekben különböző sebességgel terjed. A képalkotó ultrahangos vizsgálat ezt úgy használja ki, hogy a sebességkülönbözet miatt a közeghatárokon a hanghullám egy része visszaverődik. Ezzel szemben a kvantitatív ultrahangos vizsgálat (**QUS**) közvetlenül a hangterjedési sebességet (*speed of sound*, **SOS** $[m/s]$) illetve egy széles frekvencia-spektrumú jel gyengülését (*broadband ultrasound attenuation*, **BUA** $[dB/MHz]$) méri, és ezekből következtet a csont ásványianyag-tartalmára. A két mérési adat mellett két, származtatott értéket is használunk a gyakorlatban: merevség *(stiffness)* és tömörségi mutató (*index of consistency*, **QUI**) [29].

Vizsgálatok során a 85%-ban trabecularis állományú sarokcsont **QUS** értékek mérsékelt korrelációt mutattak a fotonabszorpciós módszerrel mért **BMD**-vel (r=0,4-0,7), de a végeredmény szempontjából, tehát a csonttörés előrejelzésében pontossága megegyzett a **DXA** vizsgálatéval [30, 31, 32].

Az ultrahangos vizsgálat jelentőségét az adja, hogy a merevség az ásványi csonttömegtől függetlenül szolgáltat információt a törékenységgel kapcsolatban. Ez azt jelenti, hogy a normális tartományon kívül eső **BMD** esetén, ha a stiffness megfelelő, ez kellő elaszticitást adhat a csontnak ahhoz, hogy csökkenjen a törési rizikó.

3.2. Hagyományos röntgenfelvétel

Történelmi sorrendben a legelső csontszerkezet-vizsgálómódszer a hagyományos, kétdimenziós röntgen-felvételeken látható, a csontdenzitással összefüggő röntgenfilm-sötétedés kiértékelése szabad szemmel. Természetesen ez a módszer nagymértékben szubjektív, az eredmény tulajdonképpen nem reprodukálható, emellett alacsony az érzékenysége: csak a 30-40 százalékot meghaladó ásványianyag-csökkenés esetén ismerhető egyáltalán fel az elváltozás.

Mindez azonban nem jelenti azt, hogy a hagyományos röntgenvizsgálat teljességgel kiszorult volna a csontsűrűség vizsgálatából: egyrészt bizonyos csigolyaröntgen-jelek jellemzőek a már kialakult osteoporosisra (hosszanti csíkozódás megjelenése a vízszintes csontgerendák elvékonyodása és felszívódása miatt, scleroticus, végső esetben beroppant zárólemezek) még a csigolyatörés előtt, másrészt bárminemű kialakult csonttörés után természetesen alapvető a röntgenvizsgálat szükségessége az új viszonyok megállapításához.

Szintén fontos szerep jut a röntgenfelvételnek egyes, a súlyos osteoporosis tüneteit utánzó egyéb betegségek kizárásában, az alábbi specifikus jelek alapján:

- **Osteomalacia**: kártyaszív alakú medence, hajlott-görbült, felrostozódott szélű hosszú csöves csontok, *Looser*-féle pseudofracturák, elmosódott szélű csigolyák
- **Myelomás felritkulások, tumormetastasisok**: körülírt osteolyticus laesiok
- **D-hypervitaminosis**: Az osteopaenia jelei mellett megfigyelhető a metastaticus calcificatio
- **Hyperparathyreosis**: cystosus felritkulások, corticalis-elvékonyodás; subperiostealis, intracorticalis és endostealis resorptio képe

- **Paget-kór**: a fokozott csontképzés és -lebontás következményeként a csontok mérete, vastagsága megnő, állományukban lyticus és scleroticus gócok láthatók

3.3. Röntgenmorfometria

A röntgenmorfometriai vizsgálómódszerek a röntgenképeken mérhető geometriai adatok (távolságok) számszerű feldolgozásán alapulnak. A **Nordin-féle corticalis index** a hosszú csöves csontok corticalis állományának aránya a teljes csontátmérőhöz a 2. metacarpus középvonalában, a **csigolyadeformitási index**ek pedig a csigolyatest különböző magasságain alapulnak (AH: anterior magasság, MH: középső magasság, PH: posterior magasság, PH': egy szomszédos, ép csigolya posterior magassága)[23]:

- **Ékcsigolyaindex**: $WI[\%] = \frac{AH-PH}{PH} \cdot 100$
- **Konkavitásindex**: $CI[\%] = \frac{MH-PH}{PH} \cdot 100$
- **Magassági index**: $CRI[\%] = \frac{PH-PH'}{PH} \cdot 100$

Ezek a vizsgálatok természetesen nem magát a csontsűrűséget vizsgálják, de a csigolyák geometriai adatai fontos kiegészítőik lehetnek a fentebb ismertetett abszorpciós mérések eredményeinek a törés, tehát a klinikai prognózis tekintetében.

A Nordin-index és a QCT-vel illetve SPA-val mért csontdenzitás korrelációs vizsgálata alapján viszont kijelenthető, hogy a Nordin-index nem alkalmas a csonttömeg megítélésére [1].

4. Kisállat-kísérletek

A csontanyagcsere vizsgálatára olyan biológiai modell alkalmas, amelynek segítségével a csontelváltozások patomechanizmusáról kapott információk humán következtetések levonására is alkalmasak. Az állatkísérletek előnye, hogy különböző kóros elváltozások kontrollált körülmények között, a vizsgáló által beállított paramétereknek megfelelően vizsgálhatók. A kisállatok rövid, pár hónapos megfigyelési időt tesznek csak szükségessé. Az osteoporosis kísérleti modelljeként használt egér- és patkányfajok közös előnye, hogy fiziológiájukban a kalcitrop hormonok szerepe hasonló a humán funkciókhoz.

Vannak azonban lényeges különbségek is az emberi csontanyagcsere és a kisállat-modellek között:

- Fiziológiásan nincsen megfelelője a humán klimaxnak, a postmenopausális osteoporosis vizsgálatához az ösztrogénhiányt mesterségesen (a petefészek műtéti eltávolításával) kell létrehozni
- A kisállat-csontrendszerben kisebb a remodelling szerepe a támasztófunkció ellátásában
- A rágcsálók csontnövekedése fiziológiásan élethosszig tart
- Mérési problémákat okozhat, hogy a kisállatok ásványi csonttartalma abszolútértékben akár több, mint egy nagyságrenddel is kisebb lehet a humán értékeknél.

4.1. A feldolgozott adatok forrása

A Radiológiai Klinika és az I. számú Belgyógyászati Klinika 2001-ben a krónikus májbetegségek osteológiai vonatkozásainak vizsgálatára kezdett kisállatkísérletsorozatba patkányokon [1]. Kémiai ágensekkel (dietil-nitrózamin, fenobarbitál, szén-tetraklorid) májcirrhosist, valamint hepatocellularis carcinomát indukáltak az állatokban[33], majd 8, illetve 16 hetes korban osteodensitometriai, röntgen-geometriai, és fizikai terhelhetőségi méréseket végeztek a combcsontokon (a három különböző modalitású vizsgálat csontonként ugyanazon a helyen történt). A vizsgálat célja egyrészt a hepatikusan károsított egyedek és a kontroll-csoport összehasonlítása volt, másrészt az állatkísérlet lehetőséget nyújtott arra is, hogy vizsgálja az egyes noninvazív mérési módszerek korrelációját a humán vizsgálatokban közvetlenül nem mérhető törőerővel.

4.1. ábra. A felhasznált röntgenfilm-szkenner

A kísérlet során a hagyományos röntgenfilmre készült femur- és csigolyafelvételek morfometriás kiértékeléséhez az előhívott filmeket beszkennelték, majd a DICOM^{TM} 3.0 [34] rendszerben digitálisan tárolták, majd a Nordin-index kiszámításához szükséges távolságokat az Osiris programmal mérték meg.

Az így rendelkezésre álló felvételek szolgáltatták az adatforrást a röntgenfelvételek kiértékelésének egy újszerű megközelítéséhez.

4.2. Elméleti háttér

A röntgenfilm sötétedése a filmet érő röntgensugár intenzitásával arányos, amely azon közegek denzitásától függ, amelyeken áthaladt, gyakorlatilag tehát a csont denzitásától. Amikor ezt a filmet beszkenneltük, egy digitális fény-térképhez jutottunk, ahol az egyes pixelek értéke önmagában fizikai mértékegységgel nem bír, de arányos a film sötétedésével.

A digitálisan tárolt röntgenfelvétel tehát felfogható, mint kétdimenziós, egyértékű diszkrét függvény, amely minden $(x, y) \in \mathbb{Z} \times \mathbb{Z}$ ponton a röntgenfilm sötétedését, közvetve tehát a beérkezett röntgensugár intenzitását veszi fel értékként:

$$f : \mathbb{Z} \times \mathbb{Z} \to \mathbb{Z}$$

Az értelmezési tartomány síkjának részhalmazait kijelölve, műveleteket végezhetünk a részhalmazok elemeihez rendelt értékeken.

Mindez azt jelenti, hogy egyszerre jutunk morfológiai (kvalitatív) és kvantitatív adatokhoz: a képként megjelenített, digitalizált röntgenfelvételen különböző anatómiai régiók jelölhetők ki, például a csontszerkezetnek megfelelően vizsgálható a jellemzően kortikális állományt tartalmazó területek, vagy a trabeculáris csontrészek.

Vizsgálatunkban a vizuális jellemzők alapján meghatározott $ROI_{1..n}$ területek átlagos röntgenfilm-sötétedését mértük, a kapott értékeket egymáshoz viszonyítva (közvetlen fizikai tulajdonságnak nem megfeleltetve), formálisan az alábbi műveletnek megfelelően:

$$ROI_{1..n} \subseteq \mathbb{Z} \times \mathbb{Z}$$
$$\forall i \in [1..n] : D_i = \frac{\sum_{(x,y)\in ROI_i} f(x,y)}{|\,ROI_i\,|}$$

4.3. Gyakorlati megvalósítás

Valamennyi DICOM formátumú, digitalizált felvétel egy adott patkányegyed két femurját, egy csigolyáját, és egy, kalibrációhoz használható aluminium drótot tartalmazott. A képek kiértékelését a microSEGAMS©[35] nukleáris medicinához kifejlesztett képfeldolgozó program 4.275-ös verziójával végeztük. A röntgenképekről olyan területeket tároltunk, összesen hetet, hogy a kiértékelést megfelelően el tudjuk végezni: mindkét femur epiphysiseiről és metaphysiséről, valamint a kalibrációhoz használt aluminiumdrótról.

Ezekután vizuális jellemzők alapján területeket jelöltünk ki a csontokon, és a microSEGAMS Display ROI funkciójával kiszámoltuk az átlagos pixelértéket. A vizsgált területek a metaphysis corticalis állománya, a combnyak, és a nagytompor volt. Sajnos gyakorlati problémát jelentett, hogy mivel eredetileg nem ehhez a vizsgálathoz készültek a felvételek, több femur esetén is egymásba vetült a combnyak és a nagytompor, ezeken a csontokon csak a corticalis állomány kiértékelésére nyílt mód.

A 5.1. táblázat tartalmazza a mérésünk eredményeit, az adatok tulajdonképpen mértékegység nélküliek (az anatómiai területeknek megfelelő röntgenkép átlagolt pixel-értékei). Az egyes röntgenfilm-lemezek és szkennelési beállítások közötti eltérések kiküszöbölése érdekében az értékeket az aluminiumdrót pixelértékéhez normalizáltuk a kiértékelés előtt.

A következő lépésben a 2001-es mérési eredményeket fésültük össze az új értékekkel (5.2. táblázat). Az akkor elvégzett vizsgálat minden patkány bal femurjának BMC-jét, Nordin-indexét, és az eltöréshez szükséges erőt mérte.

A kérdés tehát az volt, hogy találunk-e valamilyen összefüggést a röntgenképekről mérhető sugárgyengítési területi integrál és a fizikai, valamint morfometriai adatok között. Ehhez kiszámoltuk az egyes csontterületeken kapott átlagos pixelértékek és a 2001-es mérési eredmények korrelációját (5.3. táblázat).

4.4. Értékelés

A corticalis állományt a vastagságának és a teljes csontátmérőnek az arányával jellemző Nordin-indexről megállapítást nyert, hogy nem korrelál a BMC-vel jellemzett ásványi csonttartalommal [1]. Az új metodikánk, a Nordin-indextől eltérően, területi paraméterekkel dolgozik, ezért azt vártuk, hogy a denzitást mérő modalitásokkal (SPA, QCT) szorosabb korrelációt adjon [2].

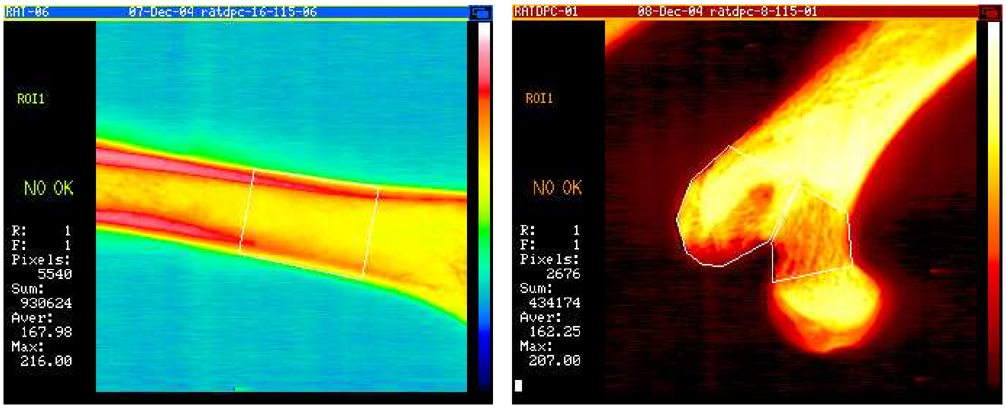
Az első észrevétel, hogy a három vizsgált tartomány közül a corticalis régió mutatja a legmagasabb korrelációt mindhárom modalitással. Ez várható volt annak fényében, hogy a BMC mérési helye megegyezett a törés helyével, a femur metaphysisével. Ennek ellenére figyelemre méltó, hogy a nagyrészt trabecularis állományból álló trochantericus régió is $0,66$-os korrelációt mutat a törőerővel, tehát kellő információt szolgáltat a csontszövet minőségéről, fizikai ellenállóképességéről.

A corticalis területek vizsgálati eredményeit nézve kimondható, hogy a Nordin-indexnél szignifikánsan szorosabban korrelál a területi integrál átlaga a BMC-vel: míg előbbi korrelációja $0,3$-ra adódott [1], addig utóbbi esetén közel $0,7$-es korrelációs együtthatót találunk. Még magasabb, de nagyságrendileg megegyező a korreláció mértéke a csont törőerejéhez viszonyítva (5.2. ábra).

A metodikánk lényegét jelenti a digitalizált röntgenfilm, ebből következik, hogy a méréstől az adatokig vezető jelátalakítási folyamat egy újabb lépéssel bővül. További kutatás tárgyát képezheti az ilyenkor jelentkező hibák (mint például a filmháttér megjelenése a digitális képen) csökkentése, ennek fizikai és matematikai módszerei. Feltételezhetően ezzel tovább javulna a korreláció az abszorpciometriás eredményekhez.

Természetesen szintén további kutatás szükséges annak felmérésére, hogy hogyan, és mennyire használható metodikánk humán vizsgálati anyagon.

Ábrák és adatok



(a) Metaphysis

(b) Combnyak és nagytompor

5.1. ábra. A corticalis állományból álló metaphysis, és a trabecularis trochanter és collum kijelölése

(c) Nagytompor

5.1. ábra. A corticalis állományból álló metaphysis, és a trabecularis trochanter és collum kijelölése (folyt.)

5.1. táblázat. Nyers mérési eredmények

	Al	$Crtx_1$	$Crtx_2$	$Coll_1$	$Coll_2$	$Troch_1$	$Troch_2$
Kontroll csoport, 8 hetes patkányok							
1	143,58	165,53	163,98	162,25	164,20	N/A	N/A
2	147,36	167,94	164,31	160,12	156,57	N/A	N/A
3	148,22	169,85	163,78	168,75	166,98	170,06	170,71
4	143,45	168,78	166,70	160,33	155,31	167,97	170,07
5	147,86	160,30	164,24	171,31	166,97	165,96	N/A
6	147,53	160,18	149,15	164,87	164,31	160,62	161,62
DPC* kezelt csoport, 8 hetes patkányok							
1	140,46	169,03	155,84	N/A	N/A	177,10	170,71
2	139,77	149,05	123,97	N/A	N/A	161,23	N/A
3	145,50	158,70	161,56	180,48	176,95	168,32	170,66
4	160,16	145,13	152,11	180,26	174,93	170,11	161,3
5	142,31	168,47	157,83	169,91	N/A	176,63	169,75
6	148,75	163,92	160,05	165,66	153,29	173,77	169,87
Kontroll csoport, 16 hetes patkányok							
1	133,41	183,37	190,53	182,11	195,2	185,19	181,94
2	133,52	185,23	186,70	N/A	N/A	N/A	N/A
3	134,66	173,21	173,94	N/A	N/A	N/A	N/A
4	135,05	169,60	177,67	165,56	180,78	175,07	N/A
5	133,97	175,40	183,29	161,09	179,63	173,03	187,22
6	136,73	177,23	177,17	186,44	209,52	180,06	N/A
DPC kezelt csoport, 16 hetes patkányok							
1	134,26	162,10	164,31	N/A	N/A	176,02	176,48
2	134,04	165,48	168,72	186,70	167,09	180,36	180,91
3	130,58	169,27	172,54	164,83	195,97	173,93	175,72
4	136,30	172,33	169,64	165,15	N/A	177,21	178,16
5	135,19	179,84	184,18	181,13	171,72	169,12	172,21
6	139,29	167,98	178,85	176,94	158,13	172,83	174,55

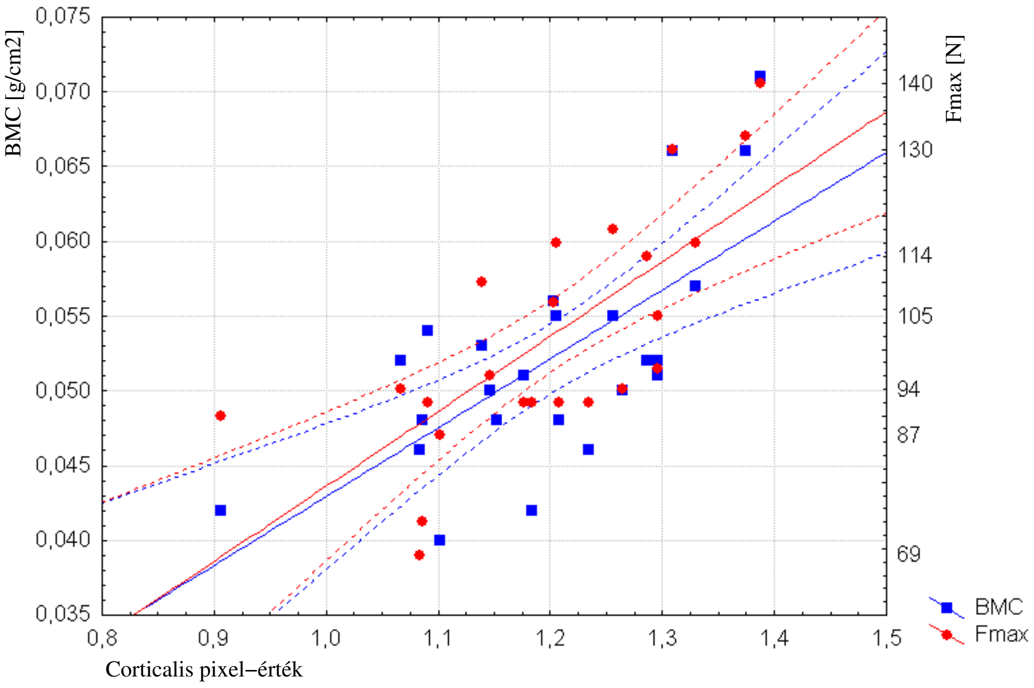
* **D**ietil-nitrozamin + **P**henobarbital + **C**Cl_4 [33]

5.2. táblázat. Digitális képfeldogozási, abszorbciós, fizikai, és morfometriai mérések

	Cortex	Collum	Trochanter	BMC [g/cm^2]	Törőerő [N]	Nordin
Kontroll csoport, 8 hetes patkányok						
1	1,1529	1,1300	N/A	0,048	N/A	0,34
2	1,1397	1,0866	N/A	0,053	110	0,26
3	1,1459	1,1385	1,1473	0,050	96	0,28
4	1,1766	1,1177	1,1709	0,051	92	0,28
5	1,0841	1,1586	1,1224	0,046	69	0,26
6	1,0857	1,1175	1,0887	0,048	74	0,27
DPC kezelt csoport, 8 hetes patkányok						
1	1,2034	N/A	1,2609	0,056	107	0,27
2	1,0664	N/A	1,1535	0,052	94	0,24
3	1,0907	1,2404	1,1568	0,054	92	0,29
4	0,9062	1,1255	1,0621	0,042	90	0,28
5	1,1838	1,1939	1,2412	0,042	92	0,29
6	1,1020	1,1137	1,1682	0,040	87	0,3
Kontroll csoport, 16 hetes patkányok						
1	1,3745	1,3650	1,3881	0,066	132	0,37
2	1,3873	N/A	N/A	0,071	140	0,29
3	1,2863	N/A	N/A	0,052	114	0,32
4	1,2558	1,2259	1,2963	0,055	118	0,31
5	1,3092	1,2024	1,2916	0,066	130	0,31
6	1,2962	1,3636	1,3169	0,052	105	0,35
DPC kezelt csoport, 16 hetes patkányok						
1	1,2074	N/A	1,3110	0,048	92	0,21
2	1,2346	1,3929	1,3456	0,046	92	0,28
3	1,2963	1,2623	1,3320	0,051	97	0,25
4	1,2643	1,2117	1,3001	0,050	94	0,31
5	1,3303	1,3398	1,2510	0,057	116	0,33
6	1,2060	1,2703	1,2408	0,055	116	0,31

5.3. táblázat. A pixelértékek korrelációja a mérési eredményekkel

	BMC	Törőerő	Nordin
Cortex	0,69215	0,70835	0,58482
Collum	0,46020	0,53624	0,57468
Trochanter	0,53325	0,66534	0,54322



5.2. ábra. Az SPA-val mért BMC és a törőerő kapcsolata a területi pixel-átlagokkal

Irodalomjegyzék

[1] Ferencz V., Kári B., Wolf Zs., Máté E., Mészáros Sz., Mester Á., and Horváth Cs. Multi-modality measurement technical applications in small animal bone experiments. *Nuclear Medicine Review*, 6(1), 2003.

[2] Mester Á, Kári B., Horváth Cs., Buzás E., Falus A., and Makó E. High resolution CT versus microfocus radiography and single photon absorptiometry in experimental osteoporosis. In *European Congress of Radiology*, 2003.

[3] C. H. Turner, A. G. Robling, R. L. Duncan, and D. B. Burr. Do bone cells behave like a neuronal network? *Calcif Tissue Int*, 70(6):435–42, Jun 2002.

[4] J. A. Kanis and E. V. McCloskey. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone*, 18(3 Suppl):127S–132S, Mar 1996.

[5] J. A. Robbins, A. M. Schott, P. Garnero, P. D. Delmas, D. Hans, and P. J. Meunier. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int.*, Jun 2004.

[6] M. L. Bouxsein. Mechanisms of osteoporosis therapy: a bone strength perspective. *Clin Cornerstone*, Suppl 2:S13–21, 2003.

[7] G. M. Wardlaw. Putting osteoporosis in perspective. *J Am Diet Assoc.*, 93(9):1000–6, Sep 1993.

[8] Osteoporosis. *NIH Consens Dev Conf Consens Statement*, 5(3):1–6, Apr 1984.

[9] M. Lunt et al. Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: the EVOS Study. *Osteoporosis Int.*, 7(3):175–89, 1997.

[10] Juliet E. Compston. Sex steroids and bone. *Physiol Rev.*, 81(1):419–447, Jan 2001.

[11] J. M. Pensler et al. Sex steroid hormone receptors in normal and dysplastic bone disorders in children. *J Bone Miner Res.*, 5(5):493–8, May 1990.

[12] S. Khosla. Role of hormonal changes in the pathogenesis of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int.*, 75(2):110–3, Aug 2004.

[13] L. A. Fitzpatrick, V. Ferencz, A. Mester, B. Kári, A. Falus, et al. Targeted deletion of histidine decarboxylase gene in mice increases bone formation and protects against ovariectomy-induced bone loss. *PNAS*, 100(10):6027–6032, May 2003.

[14] F. M. Gloth and J. D. Tobin. Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc.*, 43(7):822–8, Jul 1995.

[15] G. Passeri et al. Low vitamin D status, high bone turnover, and bone fractures in centenarians. *J Clin Endocrinol Metab.*, 88(11):5109–15, Nov 2003.

[16] F. Grados et al. Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.*, 88(11):5175–9, Nov 2003.

[17] M. Brazier et al. Markers of bone remodeling in the elderly subject: effects of vitamin D insufficiency and its correction. *J Bone Miner Res.*, 10(11):1753–61, Nov 1995.

[18] L. Vico, P. Collet, A. Guiganandon, M.-H. Lafage-Proust, T. Thomas, et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet*, 355:1607–1611, 2000.

[19] S. A. Bloomfield, M. R. Allen, H. A. Hogan, and M. D. Delp. Site- and compartment-specific changes in bone with hindlimb unloading in mature adult rats. *Bone*, 31(1):149–157, Jul 2002.

[20] L. J. Melton, N. F. Thamer, J. K. Ray, C. H. Chesnut, T. A. Einhorn, and C. C. Johnston. Fractures attributable to osteoporosis: Report from the national osteoporosis foundation. *J Bone Miner Res*, 12(1):16–23, Jan 1997.

[21] F. Eckstein, V. Kuhn, and E. M. Lochmuller. Strength prediction of the distal radius by bone densitometry–evaluation using biomechanical tests. *Ann Biomed Eng.*, 32(3):487–503, Mar 2004.

[22] J. B. Cameron and J. Sorenson. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science*, 142:230–232, 1963.

[23] Dr. Lakatos P., szerk. *A kalciumháztartás és a csontszöveg anyagcsere-betegségei.* Medicina, 1999.

[24] G. W. Reed. Measurement of bone mineralization from the relative transmission of ^{214}Am and ^{131}Cs radiation. *Phys Med Bio*, 11:174, 1966.

[25] E. Krokowski. Calcium determination in the skeleton by means of x-ray beams of different energies. In A. M. Jelliffe and B. Strickland, editors, *Symposium Ossium*, Edinburgh, Livingstone, 1970.

[26] Horváth Cs., Krasznai I., Szathmári M., Fabu G., Vargha P., and Holló I. A kettős energiájú RTG-foton oszteodenzitometria megbízhatósági vizsgálata. *Magyar Radiológia*, 67:45–49, 1993.

[27] J. A. Kanis and C. C. Gluer. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int.*, 11(3):192–202, 2000.

[28] E. M. Lochmüller, C. A. Lill, V. Kuhn, E. Schneider, and F. Eckstein. Radius bone strength in bending, compression, and falling and its correlation with clinical densitometry at multiple sites. *J Bone Miner Res.*, 17(9):1629–38, Sep 2002.

[29] N. Malavolta, R. Mule, and M. Frigato. Quantitative ultrasound assessment of bone. *Aging Clin Exp Res.*, 16(3 Supplement):23–8, Jun 2004.

[30] E. W. Gregg et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos Int.*, 7(2):89–99, 1997.

[31] D. Hans et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the epidos prospective study. *Lancet*, 348(9026):511–4, Aug 1996.

[32] M. W. Taal, M. J. Cassidy, D. Pearson, D. Green, and T. Masud. Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual-energy X-ray absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14(8):1917–21, Aug 1999.

[33] A. Zalatnai and K. Lapis. Simultaneous induction of liver cirrhosis and hepatocellular carcinomas in f-344 rats: establishment of a short hepatocarcinogenesis model. *Exp Toxicol Pathol.*, 46(3):215–22, Aug 1994.

[34] W. D. Jr Bigdood and S. C. Horii. Introduction to the ACR-NEMA DICOM standard. *Radiographics*, 12(2):345–55, Mar 1992.

[35] Prof. Csernay László, Dr. Máté Eörs, Dr. Makay Árpád, Dr. Kuba Attila, Dudásné Nagy Mariann, Dr. Kári Béla, Margitfalvy György, and Dr. Billing Ádám. *microSEGAMS User Manual*. ©GAMMA Technical Corporation, Jul 1998.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm dr. Kári Bélának (Radiológiai Klinika) és dr. Ferencz Viktóriának (I. sz. Belgyógyászati Klinika) a segítőkészséget és a türelmet, valamint Kazunori Yamauchinak, hogy segített megtartani a motivációmat.