

KITEKINTÉS

Az osteoporosis és osteoarthritis képalkotó vizsgálatának új eredményei

Link T. M. *Skeletal Radiol.* 2010. 39. 943-955.

A radiológiát továbbra is zömmel az anatómia és a makroszkópos kórtan morfológiai értékelésén alapuló, orvosi tudományágnak tekintik. A pusztán kvalitatív elemzésnek azonban megvannak a maga korlátai a kórfolyamat kvantitatív jellemzése a betegellátásban és a tudományos kutatásban egyaránt nagy jelentőségű. Az első, kvantitatív módszerek közé tartozott a csontszövet ásványi anyag sűrűségének mérése, ami hatalmas jelentőségre tett szert az osteoporosis kórismézésében és kezelésében, sőt a kezelés hatásainak monitorozásában is. Osteoarthritisben is egyre inkább törekedtek a kvantitatív, vagy legalább félkvantitatív mérés meghonosítására, legfőképpen MRI-alapú eljárások alkalmazásával.

Osteoporosis – a csontsűrűségtől a csontszerkezet leképezéséig

A kvantitatív képalkotás a hetvenes évek végén és a nyolcvanas évek elején, a csont ásványi anyag sűrűségének (BMD) kvantitatív komputertomográfiai (QCT) vizsgálatával vonult be a radiológiába. A QCT-t kezdetben a lumbális gerinc, később a proximális femurszakasz vizsgálatára standardizálták. Ezeknek az eljárásoknak korlátozott volt a mérési pontossága, ezért volumetriás technikák kidolgozásával igyekeztek fokozni a QCT alkalmasságát.

A QCT-val párhuzamosan fejlesztett, kettős energiájú röntgensugár-abszorpciometria (DXA) a CT-nél lényegesen olcsóbb. A DXA napjainkra az osteodenzitometriás mérések mérvadó módszerévé vált. A DXA-t nagy mérési pontosság jellemzi. Noha DXA-val csak a csontszövet területegységre vonatkoztatott sűrűsége mérhető, a módszer megbízhatónak és alkalmasnak bizonyult mind a töréskockázat, mind a terápiás hatás felmérésére.

Osteoporosis – csontminőség

Mivel a DXA-val mért csontsűrűség csupán a csontszilárdság ingadozásának 60-70%-ra ad magyarázatot, a kutatók igyekeztek alaposabban jellemezni a csont *in vivo* szilárdságát osteoporosisban. Az elfogadott meghatározás szerint az osteoporosisra az alacsony csonttömeg és a csontszerkezet hanyatlása miatt bekövetkező, fragilitásos csonttörések jellemzőek. Az új elképzelések és eredmények lehetővé tették a csontszerkezet nagy felbontású képalkotó vizsgálatát.

A szivacsos csontállomány szerkezetét még röntgenfelvételeken értékelő vizsgálatok szignifikáns összefüggése-

ket mutattak ki a biomechanikai tényezők által meghatározott törési terhelés és a szerkezeti jellemzők között. A csigolyák, a sarokcsont, és a radius disztális szakaszáról készült röntgenfelvételeket jó eredménnyel használták az osteoporotikus csonttörést már elszenvedett/még el nem szenvedett betegek megkülönböztetésére. A röntgenfelvétel hátulütője, hogy összegez, és nem ábrázolja külön-külön a csontgerendákat, továbbá a reprodukálhatósága nagymértékben függ a környező lágyrészekről

Ennélfogva nagy felbontású, CT-vizsgálatokat alkalmaztak a csontszerkezet-elemzésére. A multidetektoros CT (MD-CT) szkennerek kifejlesztése lehetővé tette a nagyobb térbeli felbontást és a trabeculáris csontszerkezet jobb minőségű, *in vivo* ábrázolását. MD-CT vizsgálattal láthatóvá tehető a csigolyák mikroszkópos szerkezete. Ezzel a módszerrel pl. kimutatták a teriparatid kezelés kedvező hatását a csigolyák szivacsos állományának szerkezetére, amely a csontsűrűségtől független mutató volt. Az MD-CT technológiával minél nagyobb térbeli felbontású felvételt kívánunk készíteni, annál nagyobb a vizsgálattal járó sugárterhelés, és ez nagymértékben korlátozza a módszer alkalmazhatóságát.

A tibia és a radius disztális szakaszán, a trabeculáris és a corticális csontállomány szerkezetének ábrázolására klinikai körülmények között használható, nagy felbontású perifériás CT (hr-pQCT) szkennert fejlesztettek ki. Ez a készülék izotropikus térbeli felbontást és $82 \mu\text{m}^3$ voxelméretet biztosít; az effektív sugárdózis lényegesen alacsonyabb, mint az MD-CT esetében. Az első, ezt a rendszert alkalmazó vizsgálat megállapította, hogy a csonttörést már elszenvedett, osteopeniás nők radiusában a szivacsos állomány csontsűrűsége alacsonyabb és a csontgerendák eloszlása heterogénebb, mint csonttörést még el nem szenvedett osteopeniás nőkben. Jóllehet a BMD értékek hasonlóak voltak. A hr-pQCT a kéregállomány szerkezeti jellemzőinek elemzését is lehetővé teszi. A kéregállomány porozitásának szignifikáns fokozódását mutatták ki cukorbetegségben. A kéregállomány porozitása új, nagy hatású csontszerkezeti mutatóként alkalmazható a csontszilárdság értékelésére.

Az MRI rendkívül vonzó a tudományos kutatás számára. Továbbfejlesztett szoftverek és hardverek (például 3T MRI) lehetővé tették a térbeli felbontás növelését. Az *in vivo* tanulmányok zöme a sarokcsont, valamint a radius és a tibia disztális szakaszának képalkotó vizsgálatára összpontosított, mivel ezekben a régiókban nagy a csontgerendák száma.

Az MRI képalkotást alkalmazó korai vizsgálatok egyike kimutatta, hogy az orrpermetként adagolt lazac kalcitonin terápiás hatása a szivacsos csontállomány mikroszkópos szerkezetének fenntartását tekintve a csontváz több régiójában felülmúlta a placebo kezelését és alátámasztotta, hogy a klinikai kutatások során MRI technológiát használjanak a trabeculáris állomány mikroszkópos szerkezetének értékelésére. A hr-pQCT vizsgálattal meghatározott szerkezeti jellemzők nem hasonlíthatók össze közvetlenül a nagy felbontású MRI vizsgálatokból származókkal. Az MRI-vel, vagy hr-pQCT-vel mért értékek közül a trabeculáris csontfrakció és a csontgerendák vastagsága között volt a legnagyobb (3-4-szeres) a különbség; a csontgerendák számát tekintve úgyszintén statisztikailag szignifikáns különbséget észleltek.

A MRI vizsgálatot nagyobb (3,0 T) térerősséggel végezve jelentősen javítható a trabeculáris csontszerkezet leképezése. Kvantitatív MRI eljárásokkal is igyekeztek meghatározni a csont kéregállományának víztartalmát, mint a csontszilárdság egyik lehetséges mutatóját. Ez az ultrarövid echo-időtartamú (UTE) képalkotó eljárás nagyságrendileg csupán párszáz mikroszekundum T2 relaxációs idejű jelösszetevők kimutatását is lehetővé teszi. Nemrégiben számoltak be a corticális csontállomány víztartalmának UTE képalkotás és radiális MR impulzussorozat alkalmazásával végzett meghatározásáról. A kvantitatív elemzés kimutatta, hogy a csont víztartalma fenntartó dializáló kezelésben részesülő betegekben 135%-kal, posztmenopauzás nőkben 43%-kal volt nagyobb, mint premenopauzás nőkben.

Osteoporosis – csigolyatörések értékelése

Egyetlen csigolyatörés esetén ötszörösére nő későbbi csigolyatörés kockázata és a kórismézett csigolyatörést elszenvedett nők 20%-a újabb csonttörést szenved el az következő 12 hónapban. Mivel az újabb csonttörések megfelelő gyógyszerekkel megelőzhetők, indokolt ezeknek a nagy kockázatú betegeknek a kiszűrése és kezelése.

Jelentős aggályként merült fel, hogy a radiológusok feltehetően nem leleteznek minden csigolyatörést. Egy vizsgálatban közel 1000 mellkasi röntgenfelvételt ellenőriztek. Közepes vagy súlyos csigolyatörést 132 (14,1%) esetében állapítottak meg, ugyanakkor a 934 nőbeteg közül csupán 17 (1,4%) zárójelentésén szerepelt a csigolyatörés kórisméje. Egy másik vizsgálatban a csigolyatöréseknek csupán 55%-a szerepelt a hivatalos röntgenleletekben.

A mellkasi röntgenvizsgálat megfelelő eszköz lehet csigolyatörések felfedezésére. Az IOF és az ESSR web-alapú tananyagokkal igyekeznek fokozni a radiológusok éberségét az osteoporotikus csigolyatörések felismerése terén és kiképezni őket a törések szakzerű osztályozására. Az osteoporotikus csonttörések kórismézésében és súlyosságuk megítélésében alapvető fontosságú *Genant és mtsai.* szemikvantitatív módszere. Ezt a megközelítést számos klinikai gyógyszer-, továbbá epidemiológiai vizsgálat során kiterjedten alkalmazták és tesztelték.

Osteoporosisban a törés okozta ék-, vagy bikonkáv deformitások a leggyakoribbak, míg a csigolyák hátsó részének törése a csigolyatest daganatos/áttétes beszűrődésének gyanúját kell felvesse.

A standard MD-CT felvételek szagittális rekonstrukciói fontos kiegészítő információt szolgáltatnak az osteoporotikus csigolyadeformitásokról, és ezért mindenképpen a standard CT vizsgálat részei kell legyenek.

A medencecsont inszufficiencia-töréseinek kórismézése céljából végzett CT és MRI vizsgálatot összevetve megállapították, hogy míg CT-vel csupán a betegek 53%-ában ismerték fel az általuk elszenvedett medencetörések 69%-át, az MRI vizsgálat az alanyok 98%-ában kimutatta a törések 99%-át. A CT különösen a keresztcsont inszufficiencia-töréseinek kimutatására volt kevésbé alkalmas. Egyazon betegben gyakran észlelhető egyszerre kettő, vagy több inszufficiencia-törés, melyek gyakran társulnak rosszindulatú betegséggel. Döntő fontosságú, hogy a radiológusok ne értelmezzék – tévesen – rosszindulatú folyamatként az inszufficiencia-töréseket.

A korábban a térdízület spontán osteonecrosisaként (SONC) meghatározott kórkép voltaképpen inszufficiencia-törés. Ez az új szemlélet is megváltoztathatja a betegellátást, hiszen bizonyított, hogy az osteoporosis elleni terápiák csökkentik a későbbiekben bekövetkező inszufficiencia-törések számát. A csípőízület esetében is hasonló megállapításokról számoltak be: az avasculáris necrosis időskorúakon felállított kórisméjét megkérdőjelezve inszufficiencia-törések szövettani jeleit mutatták ki.

Osteoarthritis – a WORMS-tól a porc mátrix képalkotó vizsgálatáig

Az osteoarthritis (OA) kórismézésére hosszú éven keresztül a hagyományos röntgenvizsgálat volt a szabványos eljárás, sőt az OA súlyosságát továbbra is a röntgenfelvételeken alapuló Kellgren–Lawrence-skála szerint osztályozzák. Az MRI a hagyományos röntgenfelvételeknél sokkal több információt szolgáltat, sőt kimutatja a porc, a meniscusok, az ízületi szalagok, a csontvelő, és a synovium degeneratív elváltozásait is.

Az OA súlyosságának MRI vizsgálattal történő felmérésére a szemikvantitatív pontrendszer dolgoztak ki. ez a WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) pontszám, mely 6 pontban foglalja össze a tüneteket. A csontvelő vizenyő jellemzőit és a subchondrális cystaképződést egyaránt 0-3 fokozatban pontozzák. Az osteophyta-képződés 0-7 fokozatú osztályozását ajánlják. Az ízületi szalagok lehetnek épek (0 pont) vagy szakadtak (1 pont). A mediális és a laterális meniscusok elülső szarvának, testének, és hátsó szarvának állapotát külön-külön, 0-4 fokozatú skála szerint pontozzák.

A térdízület MRI vizsgálata során észlelt elváltozások súlyosságának jellemzésére a BLOKS (Boston-Leeds Osteoarthritis Score) megbízható eszköznek bizonyult. Megállapították, hogy a BLOKS skála használatakor a

csontvelő-elváltozás maximális lineáris összefüggésben áll a vizuális analóg skálával meghatározott fájdalom-intenzitással, míg a WORMS esetében ez nem áll fenn.

MRI technikákkal igyekeztek biokémiai/molekuláris szinten felismerni a porcdegenerációt – még mielőtt a nyilvánvaló morfológiai károsodás bekövetkezne. Három eljárást fejlesztettek ki a porcszövet biokémiai összetételének helyettesítő markereiként, ezek a dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage), továbbá a T1rho és a T2-relaxációs idő mérése.

dGEMRIC

A porc hozzávetőleg 70%-a víz, a fennmaradó hányad zömét II-es típusú kollagénrostok és glukózaminoglikánok (GAG) alkotják. A GAG makromolekulák negatív töltéseket tartalmaznak, melyek vonzzák a nátrium ionokat (Na^+). Az egyik leggyakrabban alkalmazott MRI-kontrasztanyag, a Gd-DTPA²⁻ (Magnevist) úgyszintén negatív töltésű és ezért inkább az alacsonyabb GAG tartalmú – és ennél fogva kóros összetételű – porcregiókban oszlik el nagyobb koncentrációban. A porc Gd-DTPA²⁻ koncentrációja kvantitatívan mérhető – ez a porcszövet ún. késői gadolinium-halmozásának MRI vizsgálata (dGEMRIC). A mért érték ingadozásait kimutatták osteoarthritis betegeken, autológ chondrocyta-beültetést értékelő vizsgálatokban, sőt mozgásszegény vs. rendszeresen edző egyéneken összehasonlító tanulmányokban is. Megállapították, hogy megtartott ízületi rés esetén a térdízület rekeszeinek dGEMRIC indexe nagyobb, mint az ízületi rés bármekkora mértékű beszűkülése esetén.

A T2-relaxációs idő mérése

A T2 értéke a porcszövet víztartalmának térbeli ingadozásával arányosan – és reprodukálhatóan – nő, továbbá fordítottan arányos a proteoglikánok eloszlásával. A megnövekedett/csökkent víztartalmú területeknek megfelelő T2 értékek térbeli eloszlását meghatározva kvantitatívan, már a morfológiai elváltozások megjelenése előtt

kimutatható a porcszövet degenerációja. Az is felmerült, hogy a T2-relaxációs idő mérése érzékeny a kollagén-szerkezetre. A beteg térdízületek összes porcreszesében a T2-relaxációs idő szignifikáns növekedését észlelték az egészséges térdízületekben mért értékekhez képest. A T2-mérés különösen alkalmasnak bizonyulhat a porcdegeneráció korai szakaszában fellépő rendellenességek kórismézésére. A T2 térképezést a meniscusok biokémiai összetételének kvantitatív mérése is alkalmazták és szignifikáns különbségeket észlelték az egészséges és a OA-ban szenvedő alanyok meniscusaiban mért T2-értékek között.

T1rho mérések

A T(1rho) a forgó rendszerben bekövetkező longitudinális (spin-lattice) relaxációt írja le. A porc extracelluláris mátrixának változásai (például a GAG fogyatkozása) a víz protonjainak korlátozott mozgása révén megmutathatók a T1rho mért értékében. Az előzetes eredmények szerint, 1,5 T klinikai szkennelvéssel végzett, T1rho-súlyozott MRI-vel kvantitatívan, *in vivo* mutathatók ki a panaszokat okozó osteoarthritisben szenvedő betegekben kialakult, korai biokémiai elváltozások

Következtetések

Az elmúlt három évtizedben jelentős előrehaladást értünk el az osteoporosis, valamint az osteoarthritis kórismézésére és monitorozására alkalmazott diagnosztikai eljárások terén. A kvalitatív módszerekről egyre inkább áttérünk a kvantitatív eljárásokra és nagyobb térbeli felbontást is sikerült elérni a csontszerkezet kvantitatív vizsgálatához. Új képalkotó eljárásokat is kifejlesztettek a csont- és a porcszövet biokémiai összetételének kvantitatív elemzésére. Ezek az eljárások egyre nagyobb mértékben formálják át betegellátásban az osteoporosis és osteoarthritis megelőzését, kezelését, és monitorozását célzó szakterületeket.

Forgács Sándor dr.