

# A csontszerkezet ábrázolásnak korszerű módszerei és a Protelos hatása új, szilárd csontszövet kialakulására

*Forgács Sándor dr. Uzsoki u. Kórház Röntgendiagnosztikai Osztály*

A csont lebomlása és képződése egész életen át szüntelenül zajló folyamat. Ismétlődő terhelés hatására minden szerkezetben bekövetkezhet mechanikai feszültség okozta anyagfáradás, de csak a csontváz képes regenerálódni. Ez a csontátépülés folyamatának köszönhető.

A csontszövet átépülésének ciklusa apró egységekben (BMU – basic multicellular unit) zajlik. A csontreszorpció és -képződés összehangolt folyamat, amiben nem csupán az elsődleges sejtek (osteoclastok és osteoblastok), hanem osteocyták – azaz az általuk szintetizált csont által körbezárt osteoblastok – is részt vesznek. Felnőtt korban a maximális csontszilárdságot az átépülés tartja fenn: lebontja, majd új szövetet pótolja az elhasználdott, előregedett, mikroszkopikus károsodást szenvedett csontrészeket. Ez a folyamat a csontváz 5–10%-át „újítja fel” évente.

A csont merev és ugyanakkor hajlékony; erős és mégis könnyű; terhelhetőségét anatómiai szerkezete határozza meg, azonban a terhelés is formázza anatómiai felépítését. A menopauzáig viszonylag lassú a csontanyagcsere üteme. A menopauza bekövetkezésekor azonban felgyorsul és a csontvesztés irányában tolódik el a BMU-kban zajló csontátépítés egyensúlya. Ez a szüntelenül zajló csontátépítés és annak rendellenességei teremtik meg a metabolikus csontbetegségeket, például az osteoporosis kialakulásának feltételeit. A kórélettani folyamat lényegének feltárása tette lehetővé a csontváz épségét megőrző és a fragilitásos törések megelőzését elősegítő gyógyszerek kifejlesztését.

Az osteodenzitometriával mért mutató csak részben felelős a csontszilárdságáért. A makro-/mikrosz-

kópos csontszerkezet képalkotó vizsgálatának az feladata, hogy a csontsűrűségnél jellemzőbb információt szolgáltatson, elősegítse a töréskockázat felmérését, feltárja a csontbetegségek kórélettanát, kimutassa a kezelés hatását. A bonyolult képalkotó eljárások viszonylagos előnyeinek mérlegelésekor szem előtt kell tartani, hogy a diagnosztikai célú alkalmazás nagyfokú hitelességet (valószínűséget), míg a betegek monitorozása jelentős precizitást (reprodukálhatóságot) igényel.

## **A makroszkópos szerkezet vizsgálata**

A csont makroszkópos szerkezetének kvantitatív értékelésére alkalmas eljárások (a hagyományos röntgenvizsgálaton és a DEXA-n kívül) a komputertomográfia, különösen annak nagy (100–400  $\mu$ ) felbontású változata (hrCT) és a volumetrikus kvantitatív CT (vQCT); a nagy (100–300  $\mu$ ) felbontású mágnesrezonanciás képalkotás (hMR).

Ezek az eljárások non-invazívak, egyidejűleg tájékoztatnak a csontsűrűségről és a csont makroszkópos szerkezetéről. Ezek a mutatók ugyanakkor közepesen pontosak, illetve valószínűsíthetőek. A vQCT csekély mértékű, ionizáló sugárterheléssel jár, és nem szolgáltat adatokat a csont mikroszkopikus szerkezetéről. Az utóbbiról hrCT és a hrMR is csupán tájékoztató jellegű információt ad, ami nagymértékben függ a felbontástól.

## **A mikroszkópos szerkezet vizsgálata**

A csont mikroszkópos szerkezetének non-invazív vizsgálatára alkalmasabbak között a mikro-komputertomográfia ( $\mu$ CT, 1–100  $\mu$  felbontás), és a mikro-mágnesrezonan-

ciás képalkotás ( $\mu$ MR, 20–200  $\mu$  felbontás). A  $\mu$ CT előnye, hogy önműködően végzi a két- és háromdimenziós értékelést, non-destruktív természetű, lehetővé teszi a minta mechanikai és egyéb tesztelését, a mért értékek rendkívül pontosak és jól reprodukálhatók. Hátránya, hogy jelentős ionizáló sugárterheléssel jár, a vizsgált mintát biopsziával kell előteremteni. A  $\mu$ MR eredményei és hiányosságai hasonlóak (az ionizáló sugárzást leszámítva), ez a technológia az előbbinél bonyolultabb és költségesebb.

## **A csontok képalkotó vizsgálatának kihívásai**

Bár az elmúlt évtizedben jelentősen fejlődött a csontok képalkotó vizsgálata, számos kihívás megválaszolatlan maradt. Műszaki szempontból ide tartozik a térbeli felbontás, mintanagyság, jel/zaj-hányados, sugár-expozíció, továbbá a képalkotó eljárások bonyolultsága és költségei, illetve elterjedtségük és hozzáférhetőségük nehézségei. Klinikai szempontból, a csontok képalkotó vizsgálatának megoldatlan feladata összhangot teremteni a standard denzitometriás adatok és a csontszerkezet összetettebb mutatói, valamint a laboratóriumi kutatások és a klinikai gyakorlat szükségletei között. Alaposabban fel kell tárnunk a perifériás és az axiális csontok biológiai jellemzői közötti különbségeket, és azok befolyását a képalkotó vizsgálatokra.

## **A csontszerkezet változása a menopauza után**

A menopauza bekövetkezésekor az első ösztrogén-termelés miatt fokozódik az osteoclastos csontreszorpció és csökken az osteoblastok aktivitása. Az egyensúlyzavar a mik-

roszkopikus csontszerkezet károsodásához és a csonttömeg csökkenéséhez vezet. A végeredmény a csont szilárdságának csökkenése és a csonttörés kockázatának fokozódása – vagyis az osteoporosis.

A csontszilárdság csökkenésének következtében ún. osteoporoticus csonttörés következhet be. Ezek a törések sürgősségi ellátást, kórházi kezelést igényelnek, és hátrányosan befolyásolják a betegek testi és pszichés jólétét. Ezen kívül fokozott halálozással járnak. A csípőtáji törést elszenvedett nők kb. 20%-a egy éven belül meghal, és emelkedik a későbbi halálozás kockázata.

### ***Az osteoporosis kezelésének stratégiái***

Az osteoporosis kezelésére számos terápiás stratégia választható. A csontreszorpció-gátlók, a szelektív ösztrogén-receptor modulátorok, és a biszfoszfonátok a csontátépülés aktivitását csökkentik. Mindenekelőtt az osteoclastok működését gátolják. Ezek a szerek azonban fokozzák a másodlagos mineralizációt, ezért hosszú távon ronthatják a csontminőséget. Az anabolikus hatású szerek, például az intermittáló parathormon (teriparatid) serkentik az osteoblastok csontképző aktivitását, növelik a csontgerendák vastagságát. Korlátozza az alkalmazását, hogy injekcióban kell adagolni, és igen drága szerek.

### ***A Protelos csonthatásai posztmenopauzás nőkben***

A Protelos kettős hatásmechanizmusú gyógyszer, amely új stratégiát honosít meg a posztmenopauzás osteoporosis kezelésében. Szétkapcsolja a csontátépülés folyamatait, nevezetesen fokozza a csontképződést, és csökkenti a csontreszorpciót – ily módon helyreállítja a csontképződés túlsúlyát a csontanyagcserében. E hatásait több mechanizmus közvetíti, többek között a Protelos osteoblastokon közvetlenül érvényesülő, továbbá a RANK ligandra

és az osteoprotegerinre kifejtett hatása, sőt talán a kalcium-érzékelő receptor befolyásolása is.

A Protelos az osteoblastokra közvetlenül hatva új csontszövet képződését indítja el. MicroCT biopsziás minták vizsgálata megerősítette, hogy javul a csont mikroszkópos szerkezete – a kezelés kettős hatása mind a kéreg-, mint a szivacsos csontállományon érvényesül. Biopsziás vizsgálatok alapján, a Protelos növeli a kéregállomány vastagságát és a csontgerendák számát, csökkenti a trabeculák szétválását és a „palcikaszerű” csontszerkezetet „lemezessé” alakítja át. Ennek eredményeként nő a szerkezet szilárdsága és a csont ellenálló képessége. Protelos-szal kezelt állatokban hajlítási teszt szerint nőtt a femur kéregállományának szilárdsága, míg a csigolya-kompressziós próba a trabeculáris állomány szilárdságának növekedését mutatta ki. A képződött csont megfelelően mineralizálódott. Protelos-szal kezelt betegekben a femurnyak ásványi anyag sűrűségének növekedéséről számoltak be. Ez a növekedés azt jelzi, hogy a kezelés csonttörések megelőzésére is beválhat – ezidáig a Protelos az egyetlen gyógyszer, amivel kapcsolatban összefüggést bizonyítottak a csontsűrűség növekedése és a csonttörés elleni fokozott védelem között. Protelos alkalmazásával a klinikusok a csontsűrűség alakulása alapján következtethetnek a kezelés várható klinikai hatékonyságára.

### ***A Protelos csontminőséget javító hatásának előnyei***

A Protelos alkalmazásának törzskönyvezett javallata a posztmenopauzás osteoporosisban szenvedő betegeket fenyegető csípőtáji és a csigolyatörések kockázatának csökkentése.

A nemzetközi SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) és a TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) vizsgálatok osteoporosisban szenvedő

posztmenopauzás nőknél értékelték a Protelos hatásait. Eredményeik több betegcsoportban is kimutatták a Protelos kezelés előnyeit. Csípőtáji törések veszélyének kitett betegekben a kezelés hatására – csontbiopsziás minták vizsgálata alapján – nőtt a csont kéregállományának szilárdsága. Ez a kedvező változás ad magyarázatot a csípőtáji törések kockázatának 3 év alatt, illetve hosszú távon (5 év alatt) megfigyelt csökkenésére. A csigolyatörés veszélyének kitett betegek esetében (csontbiopsziával igazoltan) nőtt a trabeculáris csontállomány szilárdsága. Ennek köszönhetően rövid időn belül csökkent, majd 5 éven keresztül is csekély maradt a csigolyatörés kockázata.

A Protelos törésmegelőző hatása az életkortól függetlenül érvényesül. Fiatalabb betegek esetében már 50 éves kortól kezdve észlelhető. Három éven keresztül kezelt, 50-65 éves nők esetében szignifikánsan ( $p=0,006$ ) 47%-kal csökkent a csigolyatörés kockázata. Kimutatták továbbá, hogy a szer az aggkorúakat fenyegető csonttörések kockázatát is csökkenti. A SOTI és a TROPOS vizsgálatok 80–100 éves, Protelos-szal kezelt résztvevőinek ( $n=1488$ ) eredményeit összevontan értékelve rövid időn belül mutatkozó, csonttörés-megelőző hatást bizonyítottak. Egy éven belül 59%-kal csökkent a csigolyatörések ( $p=0,002$ ), 41%-kal a non-vertebrális ( $p=0,027$ ), és 37%-kal a klinikai (tüneteket okozó csigolya- és non-vertebrális) törések kockázata ( $p=0,012$ ). Ez a kockázatsökkenés 3 év múlva, sőt 5 éves kezelés után is észlelhető maradt. Az említett klinikai adatok alapján, a Protelos ideális gyógyszernek tűnik a posztmenopauzás osteoporosis kezelésére.

### ***Irodalom***

H. K. Genant: Advanced imaging of bone structure. Osteopinion. 2008.3.2-4.  
S. Lipschitz: Patient benefits through generation of new and strong bone. Osteopinion. 2008.3.4-6.