

Kutatásaink alapgondolata annak a felismerése volt, hogy a csontnak az erőhatással szembeni ellenállóképességét nem csupán az ásványi tömege, hanem speciális mikroszerkezete és anyagi minősége is meghatározza. Az osteoporosist a legutóbbi időkig a csonttömeg, elsősorban az ásványi tömeg csökkenéseként definiálták és számos adat jelezte ennek az értelmezésnek a korlátait. Ilyen volt elsősorban az antiporotikus gyógyszerek esetében eltérően alakuló densitás-növelés és törésprevenció, hiszen számos gyógyszer azonos mértékben előzte meg az újabb töréseket, miközben a csonttömeget egyesek erősen, mások csakk alig növelték. Kézenfekvőnek tűnt, hogy a non-mass csonttulajdonságok szabályozásukban is eltérnek a csonttömegetől, viszont biológiai jelentőségük felismerésével egyre kínzóbban hiányoztak ezek az információk az osteoporosis lényegének megfogalmazásából.

E munkahipotézisünket a gyakorlatba segítette átültetni az a tény, hogy a csont szerkezeti és minőségi jellemzőinek vizsgálatára évekkel ezelőtt megjelent egy módszer, amely a fotonabsorptiós densitometriához (BMD mérés) hasonló objektivitással, számszerűen képes jellemezni az említett csonttulajdonságokat. Ez a kvantitatív ultrahangos csontvizsgálat (QUS), amelynek két paramétere közül a gyengülés (BUA) főleg a szerkezeti károsodásokkal, míg a hangsebesség (SOS) főleg az elasztikusság romlásával párhuzamosan csökken. Munkacsoportunk a korábbi években - korábbi OTKA támogatásokkal is segítve - nemzetközileg is az elsők között írt le számos összefüggést a densitometria és a QUS között. Időközben az ultrahang a csontbetegségek ellátásában gyakorlati diagnosztikumként is kezdett meghonosodni, bár egyesek még ma is a densitometria előtt végzendő, sugárzásmentes szűrővizsgálatként tartják csupán számon.

Jelen kutatásunkban elsősorban a csontminőség szerepét kívántuk tanulmányozni, in vivo körülmények között. Modellként különféle metabolikus osteopathiákat választottunk, amelyek kórszármazása is eltérő. Így joggal várhattuk, hogy ezekben a csont tömege és minősége is különféleképpen változik, a megfigyelések tehát egyfajta mozaikként rajzolhatják ki a csontminőség szerepét a csont életében. Munkánk legtömegesebb része az involutiós osteoporosisban szenvedő betegeken, főleg nőknön zajlott. E csoportban közel 2000 betege adatait vittük gépre és jelentős részét már fel is dolgoztuk. 1000 feletti betegszám mellett azt találtuk, hogy az SOS - a BMD alakulásától és a kortól is függetlenül - önálló meghatározója a törékenységnek. (Ebben a kutatásban elsősorban a perifériás csontok kistraumás töréseire voltunk figyelemmel.) Az SOS 1 szórásnyi csökkenése mintegy kétszeresére növelte a törési frekvenciát, ami megfelelt mind a korábbi irodalmi adatoknak, mind a BMD esetében leírt hasonló arányszámnak. ROC analízissel azt is megállapítottuk, hogy mind a BUA, mind az SOS megfelelően képes azonosítani a densitometriával porosisosnak minősített betegeket (T-score < -2,5). Ezek alapján megalapozottnak tűnik az a diagnosztikus gyakorlat, amely

során a QUS mérések segítségével születik meg az osteoporosis diagnózisa és indul meg kezelése.

E gyakorlati alkalmazáshoz azonban elengedhetetlen a megfelelő diagnosztikus határok megállapítása is, mivel korántsem biztos, hogy azok a BMD-re megállapított -1,0 és -2,5 vágópontoknál találhatók. Az 1000 feletti betegszám mellett már e téren is hiteles megállapításokat tehetünk. Így mind férfiak, mind nők esetében megállapítottuk az ultrahangos T-score biztosan normális értékének alsó határát, valamint a biztosan porosisos értékhatárt is, a kettő között hasonló átmeneti zónát értelmezve, mint azt a WHO munkacsoportja tette a BMD T-score esetében. Ezeket a gyakorlatban alkalmazandó határértékeket azóta a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság (MOOT) beépítette diagnosztikus ajánlásaiba, így a hazánkban működő, mintegy 60 ultrahangos csontmérő készülék zöme ma ezekkel dolgozik. Vizsgálatainkból az is kiderült, hogy a QUS méréssel megtalált osteoporosisos személyek nem teljesen azonosak a BMD méréssel fellelt betegekkel, a kisebb átfedések értelmezését és gyakorlati kezelését további kutatásainkban kell folytatnunk. Ugyancsak folyamatban van még adatbázisunk teljes feldolgozása, mivel - a pályázatban eredetileg vállalt 1000 beteggel szemben - 2000 feletti számú beteg adataival rendelkezünk: hasonlóan nagy anyagon végzett vizsgálódás kevés van a nemzetközinyirodalomban, így fenti eredményeink megerősítése ezzel nagyon ígéretesnek tűnik.

A férfiak osteoporosisa munkacsoportunknak szintén régi kutatási témája, hazánkban elsőként kezdtünk e kérdéssel foglalkozni. Jelen kutatásunkban a csigolyák morfometriájával kapcsoltuk össze a QUS és a BMD méréseket. Arra a meglepő megállapításra jutottunk, hogy a férfiak körében a nőkével azonos gyakoriságú csigolyakompresszió háttérben legtöbbször nem áll BMD csökkenés. Ezzel szemben az SOS kisebb értékét tudtuk kimutatni, ami az osteoporosis kutatás történetében először utal arra, hogy egy speciális metabolikus osteopathiában a csont elasztikusságának a romlása elsőrendű szerepet játszik. Adataink nemzetközi közlés alatt áll.

Terveztük az antiporotikus gyógyszerek hatásának ultrahangos követését is. E téren eredményeink még nem teljesek, a feldolgozás folyamatban van. Elsősorban a calcitonin kezelés ezirányú hatását kerestük, mivel ez az egyik olyan szer, amely megfelelő törésvédelmet nyújt szinte változatlan densitas mellett. Első adataink férfiakon keletkeztek és kerültek publikálásra, a női adatsor feldolgozása jelenleg is zajlik. Az ultrahangos paraméterekben a calcitonin csipán az életkori vesztést védte ki, érdemi növekedést azonban nem eredményezett. Összehasonlításként alendronáttal kezelt nőbetegek szolgálnak.

Fontos kérdés volt az egyéb metabolikus osteopathiákban kutatni a QUS alakulását és viszonyát a BMD-hez. E tekintetben a hyperparathyreosis és a hypoparathyreosis különféle formáiban végeztünk kutatásokat. Megállapítottuk, hogy a primaer hyperparathyreosisban oly jellemző csonttörés frekvenciája távolról sem a BMD csökkenéséhez köthető csupán. A dominálón veseköves

formában a törések ritkábbak, miközben a BMD éppúgy csökken, mint a klinikailag ossealis betegségként jelentkezőknél. Különösen érdekes volt e tekintetben a hypoparathyreosis és a pseudohypoparathyreosis vizsgálata, utóbbi ritkasága miatt ez nemzetközi szinten is egyedi munkának számít. Mindeközben olyan járulékos megfigyeléseket is tettünk, amelyek nem szerepeltek az eredeti célok között, de igen izgalmasak. Ilyen pl. annak a felismerése, hogy a parathyreoidea adenoma elhelyezkedése az alsó vagy felső mellékpajzsmirigyekben (két különböző garatívból fejlődnek!) összefüggésben lehet a klinikai képpel, ami elméletileg is igen érdekes megfigyelés. Ennek gyakorlati jelentősége is lehet azonban, mivel a sebész a klinikum alapján is segítséget kaphat a műtéti irány megválasztásában.

Hasonló megfigyelést tettünk pl. a dohányzás csontkárosító hatása tekintetében is: a dohányzók körében gyakoribb csonttörések háttérében csak minor densitaskülönbségek találhatók, s azok is elsősorban a menopauza után, viszont az elasztikusság károsodása e körben is kimutatható. D-vitamin hiányt is vizsgáltunk és megállapítottuk, hogy a budapesti lakosság jelentős része (50 éves kor felett közel a fele) elégtelenül van ellátva D-vitaminnal. A D-hiányos osteopathia maga is törésekkel jár, így az osteoporosist jelentősen súlyosbítja. Az QUS paraméterek (elsősorban az SOS) a D-hiánnyal párhuzamosan csökken. Ebben az állapotban az SOS és a törés kapcsolatáról még nincs elegendő adatunk, a munka ilyen irányban is folytatódik. E kapcsolatra vonatkozóan támogató adatokat észleltünk hemodializált vesebetegekben is, ahol a D-hiánnyal párhuzamosnak bizonyult a QUS romlása.

A steroid okozta osteoporosisban nem értünk el jelentősebb haladást, erőfeszítéseink dacára kevés ilyen beteg vizsgálatára volt módunk. Úgy véljük, ezt azonban kárpótolhatja a tervezett betegszám kétszeresén végzett kutatás az involutiós női és férfi osteoporosis terén. Emellett a steroidot szedők keresése kapcsán kezdtük el az allergiás személyek osteológiai vizsgálatát: bár ez nem vált az OTKA kutatás részévé és zárójelentésünkben sem szerepeltetjük, megemlíjtük azonban az allergiások körében gyakoribb törékenységet, amelynek kutatását újabb in vivo irányként és önálló PhD témaként kezdtük meg.

További, az eredeti kutatási tervben nem szereplő tudományos eredményekhez is jutottunk a jelen pályázat támogatásával. Így pl. izolált állatcsontok mérésére is alkalmas módszert fejlesztettünk ki, amellyel sikeresen kapcsolódhattunk be részint a májelégtelenséghez csatlakozó kísérletes osteoporosis vizsgálatába, részint pedig a histamin ossealis szerepének felderítésébe. Megállapítottuk, hogy a histamin szükséges az oestrogenhiányos csontvesztéshez, amely histamin hiányában nem is következik be. Bár e kutatásunk az eredeti tervet meghaladó, mégis két okból kérjük a jelen beszámolóban is elfogadását. Elsősorban azért, mert e modell segítségével kanadai és magyar genetikusok, továbbá emrikai osteológusok munkacsoportjába tudtunk bekapcsolódni és eredményként munkacsoportunk a világ egyik legrangosabb tudományos lapjában (PNAS) jelenhetett meg

közleménnyel. Másrészt e kutatások vetették meg aza alapját annak a biomechanikai gondolkodásmódnak, amely a 2006-os évtől induló OTKA pályázatban a jelen kutatómunka folytatását kínálja: ebben ugyanis már in vivo csont erősséget mérve (pQCT módszer, keresztmetszeti inertia) keressük tovább a csontminőség biológiai szerepét, a QUS mérésekre alapozva.

A felsorolt eredmények alapján tisztelettel kérjük a bírálót, a zsűrit és az OTKA Bizottságot, hogy kutatási zárójelentésünket szíveskedjék elfogadni.