

Mijnheer de Rector Magnificus

is meten ook weten

Dames en Heren,

Een röntgenfoto geeft een beeld van een object. Dit beeld is opgebouwd uit grijzingswaarden, lopend van meer of minder wit naar meer of minder zwart. Grijzingswaarden, ook wel zwartingen of densiteiten genoemd, vertellen ons iets over de mate van absorptie door het veelal inhomogeen opgebouwde object. Absorptie van röntgenenergie is afhankelijk van de stralenkwaliteit, van de objectdikte, de samenstelling van het object en van de atoomgetallen van de samenstellende delen. Het effectieve atoomgetal van weke delen is bijvoorbeeld 7.3 en van het skelet 14. Het skelet absorbeert meer röntgenenergie dan weke delen, het heeft op een foto dan ook een andere grijzingswaarde dan de omliggende weke delen. Het skelet is op een röntgenfoto duidelijk witter dan het omliggende weke delen-gebied. Indien men jarenlange ervaring heeft met het kijken naar röntgenfoto's van bijv. lange pijpbeenderen of wervels, "weet" men wat normaal geacht kan worden, men "herkent" de normale grijzingsgraad van het skelet. Indien in het zichtbaar gemaakte skeletdeel op de foto meer of minder wit tot uitdrukking komt dan de "norm" die men meent te kunnen herkennen, zou dit bij gelijkblijven van 't stralenspektrum en dikte van het object ons iets kunnen vertellen over de veranderde, niet bij normaal skelet passende, mate van geabsorbeerde röntgenenergie. Even aangenomen dat de samenstellende componenten van het skeletdeel niet van aard veranderd zijn, vertelt deze met het getrainde oog waargenomen verandering van grijzingsgradatie ons iets over een toename resp. afname van hoofdzakelijk het anorganische deel van het skelet – de Calcium-Phosfor zouten – die dankzij hun hoge atoomgetallen zo duidelijk zichtbaar zijn.

Hoe betrouwbaar is nu zo'n visueel vastgestelde verandering – wat betekent zo'n konklusie van de oordelende dokter. Als men weet dat er pas een verandering in de grijzing wordt waargenomen als er verschuivingen van  $\pm 30\%$  plaatsvinden in de totale hoeveelheid botmineralen, dan zou men rustig kunnen stellen dat deze graadmeter, het kijken naar röntgenfoto's van het skelet, een weinig bevredigende methodiek is voor het vaststellen van kleine schommelingen in het botmineraal gehalte, laat staan als men deze veranderingen in een kort tijdsbestek dient te registreren, bijv. bij het volgen in de tijd van behandelingsresultaten.

Kort en goed, op grond van bovengenoemde overwegingen zijn er genoeg redenen om te zoeken naar een andere registratie methodiek, die betrouwbaar moet zijn en m.n. snel geringe veranderingen in het gehalte aan botmineralen moet kunnen meten en bewerken t.b.v. de daarop volgende interpretatie.

Heeft het zin om geld en energie te steken in het zoeken naar zo'n methodiek binnen het kader van de gezondheidszorg? De duidelijke vergrijzing van de populatie konfronteert ons met de problemen die ontstaan bij het verlies van botmineralen – een bekend gegeven – de ouder wordende mens ondergaat fysiologische veranderingen, o.a. in zijn skelet. De hoeveelheid botmineralen neemt af en de hoeveelheid vet neemt toe. In de wervelkolom treden vormveranderingen op, zowel in de vorm als totaal, bijv. een toename van de thoracale kyfose, maar ook per wervel – wigformatie, kompressie, mini-fracturen en tenslotte ook echte fracturen m.n. in het thoraco lumbale overgangsgebied. De frekwentie van deze fracturen neemt bij het ouder worden toe en niet alleen in de wervels maar ook in de heup en onderarm. De mortaliteit stijgt, bij heupfracturen ligt die rond de 20%. Het individuele leed is enorm, de verpleging en behandeling veelal kostbaar. De beleidmakers in de gezondheidszorg zijn beducht voor de enorme bedragen die hiermee gemoeid gaan. In de Verenigde Staten werd in 1986 reeds het onvoorstelbare bedrag van ± 7 miljard dollar hieraan besteed – terecht een bedrag om beducht voor te zijn. Het zoeken naar een betrouwbare methodiek om eenduidig vast te stellen of er niet toelaatbare veranderingen plaatsvinden in het botmineraal-gehalte bij de mens lijkt gerechtvaardigd. Temeer daar men mag aannemen dat, weliswaar naast vele andere factoren, dit verlies aan botmineralen beduidend bijdraagt aan de hogere fractuurfrekwentie. Betrouwbare meetmethodieken zijn evenzo noodzakelijk voor het registreren van de behandelingsresultaten, veelal medicamenteuze therapieën die het botmineraal-gehalte trachten te beïnvloeden en zodoende hopelijk de sterkte van het skelet in gunstige zin trachten te veranderen of althans er voor zorg te dragen dat de sterkte van het skelet niet te snel afneemt bij de ouder wordende mens.

De afdeling Radiodiagnostiek en m.n. de kleine groep medewerkers van de experimentele afdeling verdiept zich reeds enkele jaren in twee registratiemethodieken m.b.t. botmineralen, te weten de computer-tomografie en de microdensitometrie, twee vormen van onderzoek die bruikbaar zijn gemaakt voor kwantitatieve metingen, onder meer door gebruik te maken van referentiematerialen welke tegelijkertijd met het object worden afgebeeld. De eerstgenoemde methode, de Quantitatieve Computer Tomografie (Q.C.T.), meet het gehalte aan botmineralen en organisch materiaal in het trabeculaire skelet binnen een wervel, bijv. de 2e of 3e lendewervel. Het zou bijzonder aantrekkelijk zijn om de verschillende componenten, botmineralen en organisch materiaal ieder voor zich te kunnen bepalen en met name de hoeveelheid botmineralen en de hoeveelheid vet te kunnen scheiden. Het vet verdringt bij het ouder worden het beenmerg. De zogenaamde "dual" quantitatieve computer tomografie, een methode die gebruik maakt van de absorptieverschillen bij verschillende röntgen-energieën, biedt perspectieven, zeker als er een wanverhouding gaat ontstaan tussen de hoeveelheid botmineralen en organische componenten. De quantitatieve computer tomografie wordt

tot op heden beschouwd als de beste meetmethodiek voor zowel transversaal als longitudinaal onderzoek ondanks het feit dat het een dure methode is zowel in gulden als in arbeidsinzet uitgedrukt en ook duidelijk stralenbelastend is. Evaluatie van medicamenteuze behandelingen worden betrouwbaar genoeg geacht, hoewel naar de uiteindelijke betrouwbaarheid van de quantitatieve computer tomografie nog steeds onderzoek plaats vindt. Dit laatste gebeurt ook in ons instituut, een onderzoek dat dit jaar naar wordt verwacht afgesloten zal worden met een dissertatie.

De Quantitatieve Micro Densitometrie (Q.M.D.) is een goedkope weinig arbeidsintensieve meetmethodiek die nauwelijks stralenbelastend is en waarvan de mate van nauwkeurigheid bekend is; deze ligt tussen de 1 en 2%. Deze meetmethodiek is in de praktijk van iedere dag toegankelijk voor het doen van onderzoek aan grotere groepen individuen dan met quantitatieve computer tomografie mogelijk is. Echter, het laat zich aanzien dat de quantitatieve micro densitometrie wat minder snel de eventuele veranderingen in de botsamenstelling volgt dan de quantitatieve computer tomografie. Grofweg kan men stellen dat de anorganische bestanddelen, de Calcium-Phosfor zouten of botmineralen genoemd, zich bevinden in het corticale botgedeelte en de organische delen zijn terug te vinden in het trabeculaire deel – een netwerk van botlamellen met daartussen ruimten opgevuld met beenmerg, collagenen en vet. Dit trabeculaire deel is metabool gezien duidelijk aktiever dan het corticale deel en voor het op de voet volgen van schommelingen in de botmineraal-stofwisseling heeft de quantitatieve computer tomografie tot op heden de voorkeur. Men meet selectief binnen het wervellichaam de spongieuze botmassa. Terwijl de quantitatieve micro densitometrie, waarover straks meer details, in de vingerphalanx de veranderingen aangeeft in het corticale en trabeculaire skeletdeel gezamenlijk. Halverwege de middenphalanx van de tweede vinger is dit praktisch gesproken hoofdzakelijk corticaal bot waar de aktiviteit lager ligt dan in het trabeculaire deel, doch de veranderingen bij het ouder worden zich wel degelijk manifesteren. De quantitatieve micro densitometrie houdt rekening met verschillen in uitwendige botafmetingen – een fenomeen dat zich bij 't ouder worden manifesteert. Ik meen dan ook dat voor de quantitatieve micro densitometrie een taak is weggelegd. Deze low-budget methodiek is aantrekkelijk door zijn eenvoud gepaard aan betrouwbaarheid en geeft evenals de quantitatieve computer tomografie de gemiddelde soortelijke massa van bot aan – hier niet gemeten binnen een wervel doch in een klein gedeelte van de hand n.l. de middenphalanx van de tweede vinger.

Ik wil nu de basisprincipes van deze meetmethodiek aangeven alsmede enkele resultaten. Allereerst maken wij twee gestandaardiseerde röntgenfoto's van de midden-phalanx van de tweede vinger in combinatie met een aluminium referentie-wig. Een postero anteriore en een laterale röntgenopname. Wij gaan er van uit dat de dwarsdoorsnede van de phalanx de vorm van een ellips benadert. Om het oppervlak van deze

ellips te kunnen berekenen hebben wij deze twee loodrecht op elkaar staande foto's nodig. De axiale doorsnede is verder van belang om de skeletcomponenten ruimtelijk te kunnen beoordelen en superpositie van andere, buiten het skelet gelegen structuren te kunnen elimineren – een benaderingswijze zoals u, hoewel veel verfijnder, ook bij de kwantitatieve computer tomografie heeft kunnen zien. Een aluminium wig wordt onder dezelfde omstandigheden meegefotografeerd om calibratie mogelijk te maken. De grijzingswaarden van vingerphalanx en calibratiewig worden afgelezen m.b.v. een densitometer met een "spot" grootte van 0.2 mm diameter, hetgeen resulteert in zgn. "densiteitcurves".

Deze curves stellen ons in staat om voor ieder punt op de botcurve de overeenkomstige aluminiumwaarde vast te stellen. Aangezien van deze aluminium waarde alle fysische grootheden bekend zijn is het mogelijk de gemiddelde soortelijke massa te bepalen. Deze fysische grootheid geeft ons in het midden van de phalanx informatie over hoofdzakelijk het corticale botgebeuren en in mindere mate over het trabeculaire bot. Dit laatste kan als een nadeel worden gezien, doch uit recent onderzoek is reeds gebleken dat de bovengenoemde meetmethodiek wel degelijk in staat was om significant te discrimineren bij een geneesmiddelenonderzoek hetwelk op de afdeling Interne III plaats vond. Door te meten met een betrouwbare methode die gebruik maakt van fysische grootheden zoals massa en soortelijke massa, is veel kwantitatieve informatie over onze botmineralen tijdens het ouder worden verkregen.

Niet alleen de "globale" grootheden massa en soortelijke massa zijn belangrijk, maar ook de skeletstructuur is van bijzonder groot belang, met name in relatie tot de botsterkte. Er vanuit gaande dat de bouwstenen die voor de structuur worden gebruikt geen kwaliteitsverlies hebben ondergaan menen wij dat met behulp van de microdensitometrie ook betrouwbaar inzicht kan worden verkregen in de structurele opbouw van het skelet alsmede, in de tijd gezien, de optredende veranderingen. De botscan registreert namelijk variaties van absorptie-waarden. Deze kunnen een maat zijn voor de distributie van de trabeculae binnen het spongieuse botdeel. Twee grootheden worden berekend, te weten de mate van grofheid en de mate van homogeniteit. Beide grootheden kunnen met een zodanige mate van nauwkeurigheid worden aangegeven en gereproduceerd dat de toepasbaarheid van deze methodiek hiermede kon worden aangetoond. Bij een uitgevoerd vergelijkend onderzoek tussen visuele interpretatie en objectieve kwantitatieve metingen bleek dat de micro densitometrie voordelen kan bieden op grond van het feit dat grote hoeveelheden data snel kunnen worden verwerkt en ons resultaten geeft onafhankelijk van de eventuele variabiliteit in de kwaliteit van de foto en subjectieve interpretatie. De micro densitometrie biedt dus, naast de kwantitatieve gegevens over het botmineraal metabolisme ook informatie over veranderingen in het botpatroon binnen datzelfde tijdsbestek – een waardevolle combinatie van gegevens tijdens evaluatie van ouder wordende individuen al of niet onder preventieve of curatieve

behandeling.

Voor het toepasbaar maken van deze "low budget" techniek, om op meerdere plaatsen gebruikt te kunnen worden, zowel voor klinisch als epidemiologisch onderzoek, dient handzame apparatuur te worden ontworpen en gebouwd. Een gerenommeerde Nederlandse industrie op het gebied van High Tech producten wacht momenteel op het groene licht van het Ministerie van Economische Zaken om hiervoor een haalbaarheidsstudie te kunnen starten. Los van klinisch en epidemiologisch onderzoek is de kwantitatieve micro densitometrie ook goed bruikbaar bij dierexperimenteel onderzoek met het enorme voordeel dat de onderzochte proefdieren niet behoeven te worden opgeofferd.

Vele onderzoekers van het botmetabolisme – en zo ook wij – hopen door nauwkeurig te meten een grens te kunnen aangeven waarbinnen het fractuurrisico op basis van het botmetabolisme bij de ouder wordende mens als normaal wordt beschouwd en waarbuiten dit risico duidelijk is overschreden. M.a.w. waar ligt uw en mijn kritieke grens?

Met de kwantitatieve micro densitometrie bleek het mogelijk, bij daarvoor in aanmerking komende groepen een grens te kunnen aangeven. Bij mannen boven 68 jaar bijvoorbeeld treedt een significante versnelling op van het normale verlies aan botmineralen – overeenkomend met de verhoogde fractuur-incidentie.

Dit verlies aan normaal botweefsel staat bekend onder de naam osteopenie en wordt zodra het klinische patroon pijnklachten gaat inhouden aangegeven met de naam osteoporose. Dit verlies weerspiegelt eigenlijk twee activiteiten namelijk een inadequate opbouw van botweefsel tijdens de groei en tijdens het tot volle ontwikkeling komen daarvan alsmede excessief verlies van het weefsel daarna dan wel een combinatie van beide. Bij 60-jarigen en ouder is de botmassa die overblijft het netto resultaat van de twee boven genoemde activiteiten. Het wederom opbouwen van dit osteopenisch c.q. osteoporotisch skelet tot de norm ligt nog niet binnen onze mogelijkheden.

Preventie is dan ook 'de' cruciale strategie – preventie in de zin van optimaliseren van de ontwikkeling van het botweefsel en het beperken van het daarna optredende verlies. Kennis omtrent deze fysiologische processen is een voorwaarde. Men dient zich bewust te zijn van veiligheid en doeltreffendheid van hormonale therapieën, van het al of niet toevoegen van calcium en andere nutriënten aan het dieet, van de invloed van bewegingstherapie en van gewoonten zoals roken en alcoholgebruik. Preventie noopt ons tot het opbouwen van kennis, om factoren met voorspellende waarde te kunnen aangeven.

Om dit te kunnen moet men echter eerst betrouwbaar kunnen meten – naast andere factoren, voornamelijk quantiteit en structuur.

Ik hoop dat ook in de toekomst de afdeling radiologie in staat is een bijdrage hierin te kunnen blijven geven door het inbrengen van eigen specifieke kennis in een breed samengestelde groep deskundigen. Ik denk daarbij aan ziekenhuisafdelingen als interne, gynaecologie, orthopedie en

traumatologie, aan afdelingen epidemiologie, informatica en medische technologie, aan afdelingen van de TU-Delft voor kracht- en sterktemetingen alsmede aan instituten als Preventicon in Utrecht en researchafdelingen van geïnteresseerde industrieën. Een breed vlak, stimulerend en vormend voor het denken en tenslotte hopelijk voor wat hulp bij het ouder worden.

Ik dank u voor uw aandacht.

1. Trouerbach W.Th. Radiographic aluminium equivalent value of bone. Thesis, Rotterdam, The Netherlands, 1982
2. Trouerbach W.Th., Hoornstra K., Birkenhager J.C., Zwamborn A.W. Röntgendensitometric study of the phalanx. *Diagnostic Imaging*. 1985; 54:64-77
3. Trouerbach W.Th., Grashuis J.L., Zwamborn A.W., Clermonts E.C.G.M., Schouten H.J.A. Microdensitometric analysis of bone structures in X-ray images. *Skeletal Radiol*. 1987;16:190-5
4. Trouerbach W.Th., Birkenhäger J.C., Collette B.J.A., Drogendijk A.C., Schmitz P.I.M., Zwamborn A.W. A study on the phalanx bone mineral content in 273 normal pre- and post-menopausal females (a transversal study of agedependent bone loss). *Bone and Mineral* 1987; 3:53-62
5. Trouerbach W.Th., Birkenhäger J.C., Schmitz P.I.M., Hemert A.M. van, Saase J.L.C.M. van, Collette H.J.A., Zwamborn A.W. A transverse study of age-related loss of mineral content of phalanx bone in men and women. *Skeletal Radiol*. 1988, Submitted for publication.
6. Peck W.A., Riggs B.L., Bell N.H. *Physician's resource manual on osteoporosis (A Decision-Making Guide)* Co Medica Inc.; National Osteoporosis Foundation; Washington U.S.A., 1987
7. Zonneveld F.W. *Computed Tomography of the temporal bone and orbit*. thesis, Utrecht, The Netherlands, Urban & Schwarzenberg Munich-Wien-Baltimore 1987.