

Nikamapäätelevyjen tulehdusmuutokset- parannettavissa
oleva spesifi selkäsairaus? –Kirjallisuuskatsaus alaselän
modic-muutoksista

Markus Pohjonen
Lääketieteen kandidaatti
Helsingin Yliopisto

Helsinki 15.10.13
Syventävien opintojen tutkielma
markus.pohjonen@helsinki.fi

Ohjaaja:
dos.Eeva Rinne, HUS fysiatria

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Kliininen laitos, fysiatria	
Tekijä – Författare – Author Markus Pohjonen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Nikamapäätelevyjen tulehdusmuutokset- parannettavissa oleva spesifi selkäsairaus? –Kirjallisuuskatsaus alaselän modic-muutoksista			
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävä tutkielma		Aika – Datum – Month and year 15.10.13	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 24
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Alaselkäkipu on hyvin tavallinen ongelma, mutta suurin osa kivuista luokitellaan etiologialtaan tuntemattomiksi. Modic-muutokset ovat selän mri-kuvissa nähtäviä nikamien päätelevyjen ja subkondraaliluun signaali muutoksia, jotka jaetaan tyyppiin 1, 2 ja 3. Niiden etiologia ja korrelaatio selkäkipuihin on ollut viime vuosina kiivaan tutkimuksen kohteena. Varsinkin tyyppi 1-muutos vaikuttaa tutkimusten perusteella olevan yhteydessä selkäkipuihin ja siten Modic-muutokset saattavat olla oma spesifi selkäsairaus epäspesifien selkäkipujen joukossa. Tässä tutkielmassa tehdään katsaus Modic-muutoksista tehtyihin tutkimuksiin ja arvioidaan näiden perusteella Modic-muutosten kliinistä korrelaatiota, etiologiaa, diagnostiikkaa ja hoitoa. Pyrkimyksenä on että tämä kirjallisuuskatsaus toimisi myös apuna silmällä pitäen jatkotutkimuksia HUS:n tutkimuspotilasmateriaalilla.</p> <p>Modic-muutosten etiologiaksi on tarjottu lähinnä kahta erilaista selitystä. Biomekaanisen mallin mukaan välilevydegeneraatiosta johtuvat biomekaaniset muutokset johtavat päätelevyjen mikromurtumiin ja ödeemaan jotka näkyvät MRI-kuvissa signaali-intensiteetin muutoksina. Viime aikoina myös biokemikaalinen malli on saanut kannatusta. Sen mukaan välilevyprolapsin jälkeinen diskuksen matalasteinen infektio johtaa Modic-muutoksiin. Näiden mallien paikkansapitävyyttä voidaan arvioida myös hoitotutkimusten kautta. Intradiskaalista kortikosteroidia ja artrodeesiä on tutkittu Modic-muutosten hoidossa vaihtelevin tuloksin. Antibiootilla tehdyssä hoitokokeessa on saatu lupaavia tuloksia. Hoitotutkimuksia tarvitaan joka tapauksessa paljon lisää oikean hoidon selvittämiseksi.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Low back pain, intervertebral disc degeneration			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

SISÄLLYSLUETTELO

1 Johdanto.....	1
2 Modic-muutosten kliininen korrelaatio ja prevalenssi.....	2
3 Etiologia ja patogeneesi	3
3.1 Yleistä	3
3.2 Biomekaaninen malli	5
3.3 Biokemikaalinen malli.....	6
4 Modic-muutoksille altistavat tekijät	8
5 Modic-muutosten diagnostiikka	9
5.1 Magneettikuvaus	9
5.2 Oireet	10
5.3 Hs-CRP	11
6 Modic-muutosten hoito	12
6.1 Fyysinen aktiivisuus	12
6.2 Antibiootti	12
6.3 Artrodeesi.....	13
6.4 Kortikosteroidi	14
7 Pohdinta	16
Lähteet	20

1 JOHDANTO

Selkäkipu on hyvin tavallinen ongelma. On arvioitu että jopa 80 % ihmisistä kärsii jonkin asteisista selkävaikeuksista elinaikanaan. Selkäkipu on myös yksi yleisimmistä työkyvyttömyyteen johtaneista syistä. Yleisyydestään huolimatta selvästi suurin osa selkävaikeuksista, jopa n.90%, on luonteeltaan ns. epäspesifisiä eli patogeneesiltään tuntemattomia. Viime vuosina tutkijat ovat kiinnittäneet huomiota selkärangan magneettitutkimuksissa havaittaviin nikaman päätelevyjen ns. modic-muutoksiin. Niiden ajatellaan näyttelevän tärkeää roolia kroonisen alaselkävaikeuden kehittymisessä osalla potilaista. Modic-muutosten taustoista, kliinisestä kuvasta ja mahdollisista hoidoista onkin tehty varsin paljon tutkimuksia viimeisten vuosien aikana. Tämän kirjallisen työn tavoitteena on tehdä tuore katsaus Modic-muutoksista tehtyihin tutkimuksiin niiden kliinisen korrelaation, etiologian, patogeneesin ja hoidon osalta.

Modic-muutokset ovat määritelmän mukaisesti MRI-kuvissa havaittavia nikamakorpusten päätelevyjen ja luuytimen signaalin muutoksia. Niistä käytetään toisinaan myös VESC (Vertebral endplate signal changes) nimitystä kirjallisuudessa.

Modic-muutokset jaotellaan radiologisten löydösten perusteella tyyppiin 1, 2, ja 3. Näistä tyyppissä 1 havaitaan hypointensiivinen signaali T1-painotteisessa ja hyperintensiivinen signaali T2-painotteisessa MRI-kuvissa. Tyyppi 1 muutoksessa on havaittu olevan nikaman päätelevyn halkeamia ja vaskulaarista granulaatiokudosta sekä päätelevyn ja nikamakorpuksen subkondraaliluun ödeemaa ja MRI:n signaalimuutosten arvellaan johtuvan näistä tekijöistä. Tyyppissä 2 signaalimuutos on hyperintensiivinen sekä T1- että T2-painotteisissa MRI-kuvissa, joka nykytiedon mukaan johtuu rasvadegeneraatiosta. Tyyppissä 3 on

skleroottisia muutoksia jotka näkyvät hypointensiivisenä signaalimuutoksena sekä T1- että T2- painotteisissa kuvissa. (1)

2 MODIC-MUUTOSTEN KLIININEN KORRELAATIO JA PREVALENSSI

Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen vuodelta 2008 mukaan modic-muutosten ja kivun yhteys on selvästi positiivinen, siten että OR (Odds ratio) on 2-20 eri tutkimusten mukaan (2). Modic tyyppi 1-muutos vaikuttaisi olevan voimakkaimmin yhteydessä krooniseen selkäkipuun (3). Tyyppi 2 sen sijaan ei ilmeisesti ole selkä kivun ennustava tekijä (2). Tyyppi 3 on magneettikuvissa harvinainen löydös tyyppiin 1 ja 2 verrattuna, ja sen kliininen merkitys epäselvä (4). Kivun, toimintakyvyn ja Modic-muutosten yhteyttä tarkastelevat tutkimukset ovat käyttäneet mittareina pääosin tavallista VAS-asteikkoa, sekä erilaisia oire- ja haittakyselyitä kuten Oswestryn indeksiä. Tämän lisäksi Thompson et al tutkivat MRI-kuvissa havaittujen Modic-muutosten aiheuttamaa kipua provokatiivisen diskografian avulla (n=736, diskuksia yhteensä 2457). Tässä tutkimuksessa Modic tyyppi 1-muutos ennusti vahvasti potilaalle tuttua kipua diskografiassa (PPV- Positive predictive value = 0,81). Tyyppi 2 muutosten PPV tyypilliselle kivulle diskografiassa oli pienempi 0,64, mutta sekin oli merkitsevä (5).

Modic-muutosta on myös kuvailtu eräänlaisena patologisena diskusdegeneraationa, joka eroaa ikääntymisen aiheuttamasta diskusdegeneraatiosta. Modic tyyppi 1 -muutos voi johtaa nopeaan välilevydegeneraatioon; diskuksen deformatumiseen ja diskuksen korkeuden laskuun kyseisessä nikamavälissä (6),(7). Kun verrataan potilaita joilla on Modic-muutos potilaisiin joilla on pelkkä tavallinen välilevydegeneraatio, niin Modic-muutos näyttää assosioituvan selvemmin selkäkipuun (8). Lisäksi sijainti L5/S1 nikamavälissä on liitetty huonompaan ennusteeseen (9).

Modic-muutosten prevalenssi vaihtelee melko paljon eri tutkimusten kesken. Selkäviiuista kärsivien potilaiden keskuudessa se on eri tutkimusten perusteella 18-62% erilaisista potilasryhmistä johtuen (4). Systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa vuodelta 2008 on todettu Modic-muutosten mediaaniprevalenssin olevan epäspesifisistä selkäviiuista ja/tai iskiasoireista kärsivillä 43%, kun taas kivuttomassa populaatiossa määrä on 6% (2). Tässä yhteydessä on syytä muistaa että nimenomaan Modic tyyppi 1-muutos on vahviten yhteydessä selkäkipuun, kun monet prevalenssia tarkastelevat tutkimukset eivät tee eroa eri Modic tyyppien välille. Usein päätelevyvauriot ovat sekamuotoisia tyyppiä 1 ja 2 käsittäviä muutoksia. Mitra et al havaitsivat modic tyyppi 1 muutoksia 18%:lla potilaista (n=670), jotka olivat saaneet lähetteen MRI-kuviin alaselkä- tai iskiasityyppisen kivun vuoksi (10). Prevalenssia erityyppisissä väestöissä on tarkasteltu jonkin verran. Valkoihoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa modic-muutosten insidenssi lisääntyi ikääntyessä (11). Suomalaisessa väestötutkimuksessa 18-21 vuotiailla miehillä modic-muutosten prevalenssi oli 0,7% (12). Naissukupuoli on myös havaittu mahdolliseksi uuden Modic-muutoksen ennustavaksi tekijäksi (13).

3 ETIOLOGIA JA PATOGENEESI

3.1 Yleistä

Modic-muutosten etiologiasta ollaan kirjallisuudessa esitetty erilaisia teorioita ja niiden patogeneesi on suurelta osin epäselvä. Biomekaaninen ja biokemikaalinen malli ovat saaneet kirjallisuudessa eniten kannatusta (4). Myös autoimmuunireaktion on esitetty olevan Modic-muutosten takana (14).

Modic-muutosten histologisissa tutkimuksissa on joka tapauksessa löydetty inflammatorisia tekijöitä. Ohtori et al. tutkivat immunohistokemiallisten analyysien avulla proinflammatorisen sytokiini tuumorinekroosifaktorin (TNF) ja hermojen sisäänkasvua osoittavan PGP 9.5:n (Protein gene product) esiintymistä nikaman päätelevyissä. Tutkimuksessa havaittiin että päätelevyjen Modic tyyppi 1 ja 2 muutoksissa oli selvästi enemmän PGP 9.5-immunoreaktiivisia aksoneita ja tuumorinekroosifaktorille immunoreaktiivisia soluja verrattuna normaaleihin päätelevyihin. Lisäksi tyyppi 1-muutoksessa oli TNF-immunoreaktiivisia soluja selvästi enemmän tyyppi 2-muutokseen verrattuna. Tämä löydös viittaa siihen, että Modic tyyppi 1-päätelevymuutokset ovat yhteydessä inflammaatioon ja TNF:n indusoimaan aksonikasvuun. (15). Jo aiemmin selkäkipuisilla on havaittu diskusdegeneraatioon liittyen hermojen sisäänkasvua diskuksen anulus fibrosuksen sisimpiin kerroksiin ja jopa nucleus pulposukseen, kun normaalisti vain anuluksen ulommat kerrokset ovat hermotettuja (16).

Modic-muutosten luonnollinen kulku vaikuttaa noudattavan pääsääntöisesti seuraavaa kaavaa: Tyyppi 1 muutos on yleensä instabiili löydös joka muuttuu kuukausien-vuosien kuluessa sekamuotoiseksi tyyppi 1/2-muutokseksi ja myöhemmin tyyppi 2 -muutokseksi. Tyyppi 2 päätelevyväurio tyypillisesti säilyy stabiilina pitkäaikaisseurannassa. Poikkeuksia tästä kaavasta kuitenkin on. Esimerkiksi tyyppi 2 –muutoksen on myös kuvattu muuttuvan takaisin tyyppi 1 –muutokseksi. (17)

Tyyppi 1- muutoksella on siis taipumus ajan kuluessa muuttua joko tyyppi 2 muutokseksi tai kasvaa kooltaan (10). Tällä muutoksella vaikuttaisi olevan myös yhteys potilaan oireisiin. Potilaiden joiden kontrollikuvissa pitkäaikaisseurannassa (2 vuotta) Modic 1-muutos säilyy tai laajenee selkäkipu oireilee enemmän. Lisäksi MRI:ssa suurikokoinen Modic-muutos ennustaa Modic -muutoksen säilymistä kontrolleissa myöhemmin. Toisaalta Modic 1 -muutosprosessi tyyppi 2 -muutokseksi pikemminkin vaikuttaa ennustavan selkäoireiden helpottamista. (6, 17). Vaikuttaisi siis siltä, että tyyppi 1 –muutos on kivulias aktiivinen

inflammaatiovaihe, ja tyyppi 2 taas stabiilimpi vaihe jolloin myös myös potilaan selkäkivut helpottavat (17).

Karchevsky et al tutkivat Modic-muutosten sijaintia päätelevyissä MRI-kuvissa. Tässä tutkimuksessa havaittiin päätelevymuutosten painottuvan ap-suunnassa enemmän anteriorisesti ja sivuttaissuunnassa tyypillisesti sentraalisesti. (18)

3.2 Biomekaaninen malli

Biomekaanisen mallin mukaan Modic-muutosten on ajateltu johtuvan diskusdegeneraatiosta niin, että vähentynyt diskuksen korkeus ja hydrostaattinen paine johtaa päätelevyjen mikromurtumiin. Tämä taas johtaa proinflammatoristen välittäjäaineiden korkeisiin pitoisuuksiin ja ödeemaan sekä inflammaatioon joka nähdään magneettikuvissa Modic tyyppi 1 muutoksena. (4)

Histologisissa tutkimuksissa on havaittu päätelevyjen mikromurtumia kroonisen toistuvan stressin merkinä joka sopii hyvin biomekaanisen teoriaan (1). Lisäksi vahva yhteys välilevydegeneraation, diskusprolapsin ja Modic-muutosten välillä on osoitettu useissa tutkimuksissa (3), (8). Välilevydegeneraatio muuttaa diskuksen stressiprofiilia siten, että paine siirtyy nucleukselta enemmän anuluksen posterioriosiin ja 'stressipiikit' tulevat pienemmälle alueelle degeneroituneessa diskuksessa terveeseen verrattuna (19), toisin sanoen diskusdegeneraatiossa tiettyyn kohtaan päätelevyä kohdistuva paine suurenee. Tämä painepiikkien muodostuminen voisi siis altistaa päätelevyjen mikromurtumille ja Modic-muutoksille.

Toisaalta myös pelkästään päätelevyjen ja nikamakorpuksen subkondraaliluun kanssa kosketuksiin pääsevä nucleus pulposus saattaa aiheuttaa inflammaatioreaktion (20). Tällöin inflammaatioreaktio voi olla tyypiltään autoimmuunireaktio. Nucleus pulposus on verenkierrosta ja immuunijärjestelmästä erillään oleva rakenne, joten kun nucleusta pääsee diskusherniaation yhteydessä kontaktiin verenkierron kanssa

(Modic-muutoksissa siis päätelevyjen ja subkondraaliluun) se laukaisee autoimmuunityyppisen reaktion immuunijärjestelmän tunnistessa sen vieraana antigeeninä (14). Akuutin Schmorlin prolapsin on kuvattu voivan edeltää päätelevyjen ja nikamakorpuksen signaalimuutosta (21).

Kerttula et al mukaan Modic-muutosten ja graavin välilevydegeneraation on havaittu olevan yhteydessä, siten että tyyppin 1 modic -muutos ennustaa jatkossa diskusdegeneraation nopeaa progressiota jo vuoden seurannassa (7).

3.3 Biokemikaalinen malli

Viime aikoina myös biokemikaalinen malli Modic-muutosten taustalla on saanut kannatusta. Teorian mukaan Modic-muutokset johtuvat nucleus pulposuksen pieniasteisesta infektiosta. Infektion aiheuttajaksi on epäilty vahvimmin *Propionibacterium acnes*. *P.Acnes* -bakteeria havaitaan ihon karvafollikeleissa ja suuontelossa josta se voi helposti esim.hampaiden harjauksen yhteydessä päästä verenkiertoon. (22).

Modic-muutosten on kuvattu lisääntyvän yli 300% diskusprolapsin jälkeen (3). Diskusprolapsissa nucleusta pääsee selkäydinkanavaan synnyttäen paikallisen inflammaation (22). Immunohistologisissa tutkimuksissa on todettu diskusprolapsin jälkeen granulaatiokudoksen sisäänkasvua diskukseen ja sen mukana neovaskularisaatiota (23). Normaalitilanteessa *P.Acnes* ei aiheuta vaaraa terveydelle verenkierron aerobisessa ympäristössä, mutta on siis mahdollista että *P.Acnes* voisi päästä diskusprolapsin jälkeen diskukseen, sillä sen anaerobinen ympäristö tarjoaa tälle bakteerille hyvät kasvuolosuhteet. *P.acnes* tuottaa propionihappoa jolla on kyky liuottaa luuta ja rasvaista luuydintä. Ajatellaan että Modic-muutosten taustalla olisi siis propionihapon diffuusio subkondraaliluuhun ja sytokiinien aiheuttama ödeema. (22).

Stirling et al ovat todenneet 53%:lla discusleikkauksen läpikäyneistä potilaista nucleus pulposuksessa alhaisen virulenssin anaerobisia bakteereja, juuri P.Acnesia (24). Diskuksessa kasvavia mikro-organismeja on tutkittu tämän jälkeenkin useissa tutkimuksissa ja niitä on havaittu varsin vaihtelevia määriä, P.Acnesin lisäksi yleisimmin koagulaasinegatiivista stafylokokkia. Stafylokokkia on epäilty kontaminaatioksi, ja toisaalta P.Acnes on todettu haastavaksi saada isoiloitua näytteestä. Tuoreessa Tanskalaistutkimuksessa P.Acnes kuvataan kuitenkin kasvavan diskusherniaatiopotilaiden mikrobiposiitivisista diskuksista 86%:ssa ja kaikkiaan 40%:ssa kaikista tutkimuksen diskusherniaatiopotilaista. (22).

P.Acnesin on kuvattu aiemmin aiheuttaneen spondylodiskiittiä. Uckay et al tekemässä katsauksessa todetaan, että lähes kaikilla potilailla joilla todettiin P.Acnes spondylodiskiitti, oli taustalla neurokirurginen tai ortopedinen operaatio, tai lumbaalipunktio (25). P.Acnesin aiheuttamaa postoperatiivista diskittiä on raportoitu muissakin tutkimuksissa (26), hematogeeninen diskittikin vaikuttaa olevan mahdollinen (27).

On siis varsin ilmeistä että P.Acnes voi aiheuttaa infektion diskuksessa, mutta kysymys kuuluu onko näyttöä P.Acnesin ja Modic-muutosten yhteydestä? Uckay et al mukaan P.Acnes spondylodiskiitti poikkeaa muiden anaerobien aiheuttamasta spondylodiskiitistä siinä että taustalla on lähes aina invasiivinen operaatio verrattuna muiden anaerobien tyypilliseen spontaaniin infektiioon (25). Joka tapauksessa Albert et al tekemässä tutkimuksessa diskuksen anaerobinen viljelylöydös ennusti uutta Modic-muutosta tilastollisesti erittäin merkitsevästi ($P=0.0038$, OR 5.60) (22). Toisaalta Wedderkopp et al tutkivat mahdollista P.Acnesin aiheuttamaa infektiota ottamalla biopsioita potilaiden nikamakorpuksesta jossa oli MRI-kuvien perusteella diagnosoitu Modic tyyppi 1 -muutos. Tämän tutkimuksen tulos oli täysin negatiivinen eli yhdessäkään biopsiassa ei kasvanut P.Acnesia. (28). Tämä toisaalta voi selittyä sillä, että P.Acnes ei pysty lisääntymään nikamakorpuksen verekkäässä aerobisessa ympäristössä (22).

Myös Arndt et al tutkivat diskusprolapsileikattujen diskusten bakteriologiaa. Vaikka lähes puolet tutkituista diskuksista oli

viljelypositiivisia niin tutkijat eivät havainneet selvää yhteyttä bakteeriposiitivisten diskusten ja Modic-muutosten välillä. Yleisimmät viljellyt bakteerit olivat taas P.Acnes ja koagulaasinegatiivinen stafylokokki. Heidän mukaansa histologisessa tarkastelussa havaittu yhteys bakteeriposiitivisten diskusten ja monitumaisten tulehdussolujen kanssa voi kuitenkin tarkoittaa sitä että matala-asteinen infektio on mukana diskusdegeneraation kehittymisessä. (29).

4 MODIC-MUUTOKSILLE ALTISTAVAT TEKIJÄT

Aikaisempi diskusprolapsi näyttää lisäävän Modic -muutosten ilmaantuvuutta selvästi (3, 8). Jensen et al ovat tutkineet uusien päätelevyjen Modic-muutosten on ennustavia tekijöitä tanskalaisväestössä 40 vuoden, ja uudestaan 44 vuoden iässä. Kun 44-vuoden kohdalla uusia Modic-muutoksia analysoitiin monimuuttuja-analyysillä, niin nämä liittyivät enemmänkin diskusdegeneraatioon ja diskusprotruusioon sekä -herniaatioon kuin elintapoihin tai sukupuoleen (13). Albert et al ovat myös todenneet aikaisemman diskusherniaation selvästi ennustavan Modic tyyppi 1-muutosta samassa nikamavälissä myöhemmin. Lisäksi Modic-muutosten prevalenssi vaikuttaa olevan suurempi siinä ryhmässä jotka ovat läpikäyneet diskusprolapsileikkauksen (3). 14-kuukauden seurannassa Jensen et al havaitsivat että kaikki uudet Modic-muutokset tulivat siihen nikamaväliin jossa oli ollut aiempi diskusprolapsi (17). Myös Kjaergaard et al mukaan on hyvin harvinaista että Modic-muutokset tapahtuisivat ilman degeneratiivisia diskusmuutoksia (30).

Muista tekijöistä Modic-muutoksille altistaviksi on ehdotettu raskasta fyysistä työtä yhdistettynä obesiteettiin ja tupakointiin (31). Lisäksi Toyone et al havaitsivat Modic tyyppi 1-muutoksen olevan yhteydessä segmentaaliseen hypermobiliiteettiin dynaamisissa fleksio-ekstensio

röntgenkuvissa (32). Bräm et al ovat kuitenkin kyseenalaistaneet tämän löydöksen (33).

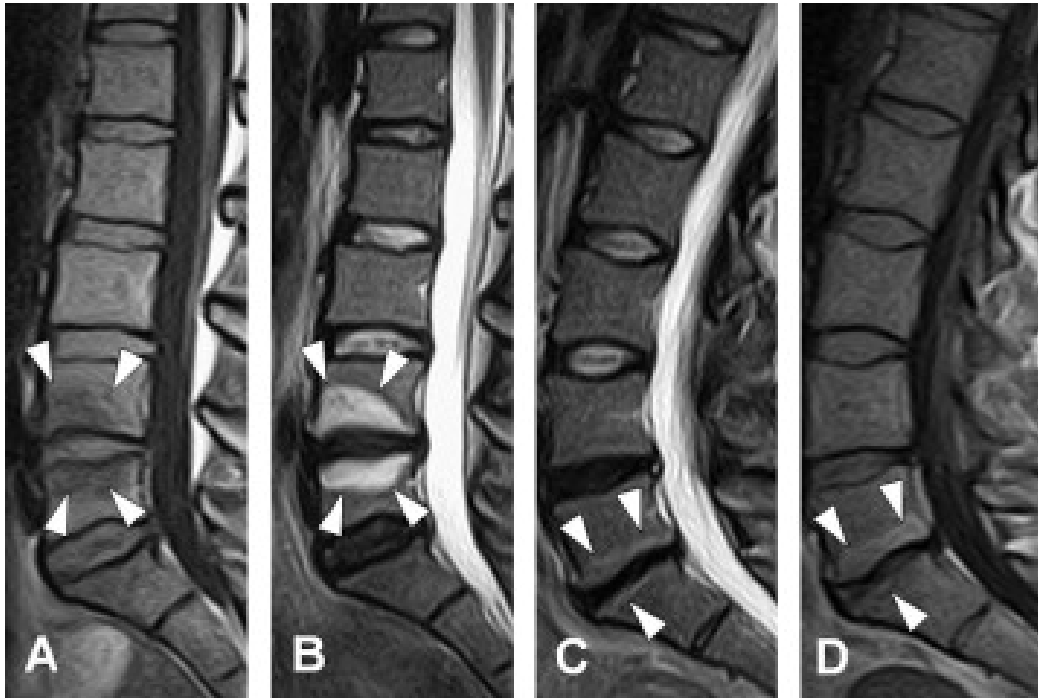
Jensen et al mukaan myös naissukupuoli on modic-muutosten ennustava tekijä (13). Toisaalta Karchevsky et al ovat raportoineet modic-muutosten olevan yleisempiä miehillä tavallisen diskusdegeneraation tapaan. Tässä tutkimuksessa analysoitiin 100 potilaan lannerangan MRI-kuvat (18).

5 MODIC-MUUTOSTEN DIAGNOSTIIKKA

5.1 Magneettikuvaus

Modic-muutosten diagnostiikka pohjautuu MRI-kuviin. STIR-painotteiset MRI-kuvat (Short-inversion time inversion recovery) ovat tavallisten T1 ja T2 painotteisten kuvien lisäksi hyödyllisiä Modic-muutosten diagnostiikassa, sillä tavallinen rasva on STIR-kuvissa intensiteetiltään matala jolloin patologinen luuydin identifioituu paremmin (34). Lisäksi viime vuosina yleistyneet vahvakenttä-MRI-laitteet ovat helpottaneet Modic-muutosten löytymistä.

Kuvassa 1 nähdään Modic-muutos MRI-kuvissa. Tyyppi 1 muutoksessa signaali on hypointensiivinen T1-painotteisessa ja hyperintensiivinen T2-painotteisissa kuvissa. Tyyppi 2 -muutoksessa signaali on hyperintensiivinen sekä T1- että T2-painotteisissa kuvissa (1).



Kuva 1. Modic tyyppi 1-muutos T1-painotteisessa (A) ja T2-painotteisessa MRI-kuvassa. Modic tyyppi 2-muutos T1-painotteisessa (C) ja T2-painotteisessa MRI-kuvassa (D). (20).

5.2 Oireet

Modic tyyppi 1 –muutoksille spesifistä selkäkipuoireistoa ei ole tutkimuksissa tarkkaan kuvattu. Pelkkien oireiden perusteella Modic-muutoksen diagnosointi onkin vaikeaa, vaikka tietyt oireet ovatkin tyypillisiä Modic-potilailla:

- Selkäkipu on luonteeltaan kroonista
- Kipu on yleensä pahempi aamuisin, mutta ei merkittävästi helpota päivän aikana.
- Kipu on jatkuvaa ja tuntuu koko ajan vaikka intensiteetti voikin vaihdella.
- Kipu voi tuntua syvällä selässä ja säteillä toiseen tai molempiin jalkoihin
- Fyysisen rasituksen aikana kipua voi pahentua tai korkeintaan pysyä yhtä voimakkaana. Kivun helpottaminen rasituksen aikana ei ole tyypillistä.

-Fysioterapiasta, manuaalisesta terapiasta tai tulehduskipulääkkeistä ei useinkaan ole merkittävää apua kipuun.

-Vihlovat, kovat, äkilliset, ns.instabiliteetti-tyyppiset kivut selkärangan liikkeissä. (59).

Kjaer et al tutkivat Modic-muutos -potilaiden kliinistä profiilia verrattuna diskusdegeneraatiopotilaisiin ja verrokkipotilaisiin joilla em. muutoksia ei selässä ollut. Modic-muutoksista kärsivät potilaat olivat enemmän sairaslomalla, ja olivat vähentäneet vapaa-ajan ja työajan liikkumista sekä raportoivat kipua liikkeessä muita enemmän. Lisäksi Modic-potilaiden kipu oli luonteeltaan jatkuvampaa ja he hakeutuivat hoitoon muita ryhmiä enemmän. (8).

Oirekuvan perusteella Modic-muutokset muistuttavat jonkin verran seronegatiivisia spondylartropatioita ja varsinkin selkärankareumaa. Nguyen et al on kuitenkin todennut että MRI-kuvissa havaitut Modic-muutokset eivät täytä seronegatiivisten spondylartropatioiden ja selkärankareuman yleisesti käytettyä kriteeristöä, ja että esimerkiksi HLA-B27 -positiivisuus joka on yhteydessä vahvasti varsinkin selkärankareumaan ei assosioitu Modic-muutoksiin (35).

5.3 Hs-CRP

Hs-CRP eli ”herkkä CRP” on kliinisessä käytössä matala-asteisen infektion markkerina. Rannou et al tekemässä tutkimuksessa Modic tyyppi 1 -potilailla havaittiin kohonnut hs-CRP verrattuna ei- Modic- ja Modic 2-potilaisiin (36). Tutkimus tehtiin kuitenkin varsin pienellä määrällä potilaita, joten pitkälle meneviä johtopäätöksiä tästä ei voi tehdä.

6 MODIC-MUUTOSTEN HOITOMENETELMÄT

6.1 Fyysinen aktiivisuus

Käypähoitosuosituksen mukaan epäspesifisen selkävun kroonisessa vaiheessa suositellaan fyysistä aktiivisuutta ja liikkumista, sillä epäspesifin selkävun kohdalla pitkittynyt lepo yleensä pahentaa oireita (55). Biomekaanisen mallin mukaan Modic-muutosten aiheuttama kipu johtuu nikamakorpuksen päätelevyjen mikromurtumista (20). Tämän perusteella ollaan ajateltu että päätelevyille aiheutettu kuormitus voi inhiboida mikromurtumien paranemista ja Modic-potilaiden kipu saattaa jopa pahentua liikunnan myötä (37). Jensen et al tutkivat kahta ryhmää Modic-potilaita joista toista potilasryhmää ohjattiin liikkumaan ja harjoitteluun ja toista lepoon ja alennettuun kuormitukseen 10 viikon ajan. Tässä tutkimuksessa ei ryhmien välillä havaittu eroja 10 ja 52 viikon kohdalla. (35). Toisaalta kliinisen kokemuksen perusteella on havaittu että kevytkin harjoittelu voi pahentaa Modic-potilaiden kipua (59). Lisäksi Modic-potilaat raportoivat enemmän kipua lannerangan liikkeisiin liittyen verrattuna pelkkään välilevydegeneraatio-potilaisiin (8).

6.2 Antibiootti

Albert et al tutkivat antibiootihoidon vaikutusta Modic-muutoksiin. Tässä kaksoissokkotutkimuksessa käytettiin amoksisilliini-klavulaanihappo – hoitoa ja tarkasteltiin sen vaikutusta Modic-muutoksista kärsivien selkäkipuihin verrattuna placeboon. Amoksisilliini-klavulaanihappoyhdistelmää käytettiin sen hyvän diskuspenetraation vuoksi, sekä tehon P.Acnesia kohtaan. Lisäksi tutkijat toteavat, että amoksisilliini-klavulaanihapolla on verrattuna muihin antibiootteihin pienempi anti-inflammatorinen vaikutus ja se ei esim. inhiboi TNF-alfa sytokiiniä, jolla on todettu olevan rooli Modic-muutoksissa. Tällöin tätä kautta tulevan

tutkimusharhan mahdollisuus on pieni. Tutkimuksessa käytettiin annosta 500/125mg kolmesti päivässä 100 päivän ajan, joka on tyyppinen postoperatiivisen diskiitin hoitoprotokolla. 100 päivän antibioottihoito oli selvästi placeboa tehokkaampi mitattaessa tehoa RMDQ-kyselyllä (Roland Morris disability questionnaire), ja selkä- sekä jalkakivulla. (38)

6.3 Artrodeesi

Toyone et al tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että Modic tyyppi-1 muutos-potilailla 70%:lla havaittiin instabiliteettia, joka tässä tutkimuksessa määriteltiin yli 3mm sagittaaliseksi siirtymäksi lannerangan fleksio-ekstensio taivutuskuvissa. Modic tyyppi 2-muutos –potilailla vastaava muutos havaittiin vain 16%:lla (32). Havainnot instabiliteetin ja Modic-muutosten yhteydestä ovat kuitenkin ristiriitaisia (33).

Instabiliteetin ja Modic-muutosten yhteyteen nojaten hoitomuodoksi on ehdotettu artrodeesiä, eli nikamavälin luudutusleikkausta. Vital et al tutkivat 17 Modic 1-potilasta joille tehtiin posteriorinen osteosynteesi ja posterolateraalinen artrodeesi. Tutkimuspotilailta 13:a Modic 1-muutos oli muuttunut Modic 2-muutokseksi ja neljältä päätelevymuutosta ei havaittu enää lainkaan 6kk seurannassa. Lisäksi kliinisesti selkäoireet olivat vähentyneet samanaikaisesti. (39). Ohtori et al taas tutkivat spinaalisten oosipotilaita joilla lisäksi oli joko tyyppi 1 tai tyyppi 2 Modic-muutos. Potilaat jaettiin Modic-muutostyyppin perusteella kahteen ryhmään ja heille kaikille suoritettiin dekompressio ja nikamien posterolateraalinen fuusio. Ryhmässä 1 tyyppi 1 –muutos muuttui tyyppi 2 -muutokseksi samassa aikataulussa missä sama muutos on luonnollisen aikataulun mukaan tapahtunut muissa tutkimuksissa. Lisäksi postoperatiivisessa kivussa ei havaittu eroja ryhmien välillä. (40). Näyttö artrodeesauksesta Modic-muutoksen hoitona on siis varsin ristiriitainen.

6.4 Kortikosteroidi

Intradiskaalista ja epiduraalista kortikosteroidia on jonkin verran tutkittu Modic-muutosten hoidossa. Buttermann et al havaitsivat sekä intradiskaalisen, että epiduraalisen kortikosteroidin auttavan selvästi paremmin diskusdegeneraatio-potilailla joilla oli Modic tyyppi 1-muutoksia, verrattuna niihin joilla modic-muutoksia ei ollut havaittavissa. Mittarina käytettiin ODI:ä (Oswestry disability index) ja kipukyselyä (41). Nguyen et al ovat raportoineet tapauksesta jossa intradiskaalinen kortikosteroidi-injektio johti Modic tyyppi 1-potilaalla nopeaan kivunlievitykseen ja MRI-kuvissa 1kk kontrollissa mitään Modic-muutosta ei ollut enää näkyvissä (42). Fayad et al tutkivat intradiskaalista kortikosteroidia Modic-potilailla ja tässä tutkimuksessa potilaat joilla oli Modic tyyppi 1 tai sekamuotoinen tyyppi 1/2-muutos hyötyivät tyyppi 2 potilaita enemmän kortisonista 1kk kontrollissa injektion jälkeen VAS-asteikolla mitattuna. Muutos ei kuitenkaan ollut merkitsevä enää 6kk kohdalla, ja tyyppi 1- ja 1/2-ryhmien kipu vaikutti pahentuvan 1kk kontrollin jälkeen (43).

Cao et al tekemässä randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin intradiskaalista kortikosteroidia 120 selkäkipupotilaalla, joista puolella oli Modic tyyppi 1 ja puolella Modic tyyppi 2 -muutos. Nämä potilaat jaettiin kolmeen alaryhmään ja heille annettiin intradiskaalisesti plaseboa (steriili suolavesi), kortikosteroidia (diprospan), tai kortikosteroidia+analgeettia (analgeetti tässä tutkimuksessa Kiinassa käytetty songmeile). Tuloksia seurattiin 3 ja 6 kk:n kuluttua injektioista. Molemmissa ryhmissä kipu ja toimintakyky paranivat huomattavasti potilailla jotka saivat kortikosteroidia tai kortikosteroidia+analgeettia sekä 3kk että 6kk seurannassa. Toisin sanoen tässä tutkimuksessa ei siis havaittu eroa hoitovasteessa tyyppi 1- ja tyyppi 2-modic-muutos potilailla. (44)

Menetelmä	Tutkimus	Ehdotettu mekanismi	Tulokset
Artrodeesi	A) Vital et al 2003 (n=23) B) Ohtori (2010) (n=33)	Modic-muutos normalisoituu korjaamalla instabiliteetti	A) Modic- tyyppi 1 muutoksen merkitsevä paraneminen MRI-kuvissa ja oireiden helpottaminen 6kk seurannassa (39) B) Ei eroa luonnolliseen paranemiseen verrattuna Modic 1-potilailla (40)
Intra-diskaalinen kortisoni-injektio	A) Buttermann et al 2004 (n=232) B) Fayad 2007 (n=74) C) Cao 2011 (n=120)	Paikallinen anti-inflammatorinen vaikutus ja auto-immuunireaktion hillitseminen	A) Merkitsevä apu kipuun ja toimintakykyyn diskusdegeneraatio-potilailla joilla Modic 1-muutos (41) B) Apu oireisiin Modic 1 ja 1/2-potilailla, merkittävää apua ei enää nähtävissä 6kk seurannassa (43) C) Merkittävä apu kivussa ja toimintakyvyssä sekä 3kk että 6kk seurannassa Modic 1- ja Modic 2-potilailla (44)
Antibioottihoito	Albert et al 2013 (n=162)	Amoksisilliini-klavulaanihappo hillitsee P.Acnesin aiheuttamaa infektiota	100 päivän antibioottihoito merkitsevästi plaseboa tehokkaampi mitattaessa selkä- ja jalkakipua ja toimintakykyä (38)

Taulukko 1. Modic-muutosten hoidosta tehdyt tutkimukset, niiden ehdotettu mekanismi sekä tulokset tiivistettynä.

7 POHDINTA

Huolimatta useissa tutkimuksissa havaituista selkäkipujen ja Modic-muutosten yhteydestä on edelleen kriittisiä tutkijoita joiden mukaan päätelevymuutokset eivät olekaan merkityksellisiä selkä kivun etiologiassa. Kovacs et al tutkivat selkä kivun ja Modic-muutosten yhteyttä espanjalaisväestössä. He totesivat, että päätelevymuutokset olivat itse asiassa yleisempiä kontrolliryhmässä kuin selkäkipuryhmässä ja kun vakioitiin diskusdegeneraatio, niin päätelevymuutokset jopa ennustivat kivuttomuutta (45). Nämä löydökset ovat vahvasti ristiriidassa tässäkin työssä mainittuihin systemaattisiin katsauksiin Modic-muutosten yhteydestä selkäkipuihin (2, 4). Tutkijat itse arvioivat ristiriidan johtuvan toisaalta mahdollisesti geneettisistä tekijöistä ja toisaalta myös kritisoivat aiempien tutkimusten potilasvalintoja, tutkimusmenetelmiä ja metodeja (45). Kovacs et al tutkimuksessa ei eritelty Modic-muutosten tyyppiä erikseen ja verrattu näitä selkäkipuun. Kuten siis todettua tyyppi 1-muutos on selvästi vahviten muissa tutkimuksissa yhdistetty selkäkipuun.

Modic-muutosten antibioottihoito sai vuoden 2013 keväänä runsaasti mediahuomiota. Tutkimustuloksia hehkutettiin muun muassa ”nobel-palkinnon arvoiseksi”, ”ihmeparantumiseksi” ja että ”jopa 40% selkäkivuista paranee antibiooteilla” (56-58). Täytyy kuitenkin muistaa, että Albert et al tutkimustuloksissa 1 vuoden kohdalla tutkimusryhmässä oli edelleen 67,5%:lla kipuja ja VAS-asteikolla mitattuna kipu oli lieventynyt alun 6.7:stä 3.7:ään vuoden kontrollissa. Tätä voinee siis sanoa selväksi hoitovaikutukseksi, mutta ei varsinaisesti lehtien mainostamaksi ihmeparantumiseksi. Lisäksi median arvio 40%:sta selkäkipuisista on vahvasti yliarvioitu kun tarkastellaan Modic-muutosten prevalenssista tehtyjä tutkimuksia.

Antibioottihoitotutkimus on herättänyt keskustelua tiedeyhteisössä (46-48). Kritiikkiä on herättänyt muun muassa se, että plaseboryhmän löydöksissä ei tapahtunut lainkaan edistymistä vuoden aikana. Tämä sotii vastaan aiemmissä tutkimuksissa esitettyä Modic-muutosten luonnollista

kulkua. Toisaalta vastaavaa edistymättömyyttä plaseboryhmän suhteen on tavattu aiemminkin (37).

Tutkimuksen perusteella ei voida vielä suositella antibioottia aloitettavan kaikille Modic tyyppi 1-muutos potilaille. Mutta kenelle se sitten tulisi aloittaa? Albert ehdottaa antibioottihoitoa aloitettavaksi seuraavat kriteerit täyttävälle potilaalle;

- 1) Yli 6kk ollut selkäkipu, joka ei ole helpottanut harjoitteluterapialla
- 2) Oireinen välilevyn pullistuma viimeisen 2 vuoden aikana
- 3) Modic tyyppi 1 –muutos samassa nikamavälissä kuin välilevyn pullistuma. (49)

Tutkimuksessa ei siis ollut mukana potilaita joilla ei historiassa 2 viimeisen vuoden aikana ollut välilevyn pullistumaa. Albert mukaan tutkimuksessa ei havaittu eroa antibiootihoidon vasteeseen niiden potilaiden välillä joilla oli historiassa mikä tahansa aiempi leikkaus, epiduraali-injektio tai kirurginen pientoimenpide (noin 50% potilaista) verrattuna niihin joilla näitä ei ollut (49). Toisin sanoen iatrogeniseen infektiin viittaavaa ei tutkimuksessa havaittu.

Normaalin protokollan mukaan ennen antibiootihoidon aloitusta tarvittaisiin näyte infektiin osoittamiseksi (46). Mikrobiologisen näytteen otto välilevystä on kuitenkin käytännön syistä hyvin hankalaa ja altistaa itsessään infektiolle. Pitkän laajakirjoisen antibiootihoidon ongelmana on myös resistenttien mikrobikantojen kehittymisen mahdollisuus. Albert toteaa että resistenttien kantojen kehittymisen vaara on suurempi tarttuvien tautien kohdalla. (50). Tutkimushoito noudatteli postoperatiivisen diskiitin protokollaa. Uckay et al hoitivat omassa tutkimuksessaan P.Acnes-diskiittiä potilailla vaihtelevasti 2-28 viikon ajan, mediaanilla 10,5 viikkoa (25). Sotto et al toteaa jo pelkän amoksisilliininkin olevan tehokas P.Acnesin aiheuttamien infektioiden hoidossa (46).

Kaiken kaikkiaan siis antibioottihoito Modic-muutoksissa on lupaavalta vaikuttava hoito, mutta vaatii runsaasti lisätutkimuksia sen tehokkuuden osoittamiseksi ja toisaalta myös sen arvioimiseksi kenelle hoito aloitetaan

ja millä tavoin. Toisin sanoen tällä alueella tarvitaan lisätutkimuksia erilaisella tutkimusasettelulla.

Intradiskaalinen kortisoni-injektio on toinen hoitomuoto joka on saanut kannatusta päätelevymuutoksissa. Tavalliseen diskusdegeneraatioon intradiskaalinen kortikosteroidi-injektio on todettu tehottomaksi (51), mutta inflammatorisen luonteensa Modic tyyppi 1-muutos voisi periaatteessa reagoida paremmin injektioon. Kuten tässä työssä aiemmin on todettu, näyttö intradiskaalisen kortisonin puolesta on ristiriitainen. Cao et al saivat toisaalta työssään varsin hyvät tulokset. Tutkimus on kuitenkin saanut osakseen kritiikkiä (52-54). Esimerkiksi tutkimuspotilaiden selkäkipuhistoriasta tarjotaan vain vähän tietoa. Tutkimuksessa kerrotaan potilaista ainoastaan sen että 6 viikon konservatiivinen hoito ei ole tuonut tulosta ja että he eivät olleet halukkaita leikkaushoitoon. Myös se, että plaseboryhmällä ei tapahtunut puolen vuoden aikana lainkaan paranemista on erikoista. Samoin tyyppi 1 ja tyyppi 2 modic-muutokset reagoivat tutkimuksessa yhtä hyvin injektioon, joka ei sovi löydöksiin jota esimerkiksi Buttermann (41) ja Fayad (43) ovat aiemmin esittäneet koskien intradiskaalista kortikosteroidihoitoa. Lisäksi aiemmat tutkimukset viittaavat että tyyppi 2-muutoksessa ei ole enää vahvaa inflammatorista komponenttia mukana, eikä se myöskään assosioitu kipuun. Intradiskaalisessa kortikosteroidi-hoidossa on myös omat haittansa, kuten iatrogenisen diskitiin vaara (54). Joka tapauksessa on epätodennäköistä, että kortisonista saatava apu Modic-potilaiden kipuun olisi mitään muuta kuin väliaikainen.

Alkaa olla selvää, että Modic-muutokset ovat yhteydessä selkäkipuun ja nimenomaan tyyppi 1-muutos. Päätelevymuutosten etiologia on ollut kiivaan pohdinnan kohteena. Hoitokokeiden tulosten perusteella voidaan osaltaan arvioida tätä etiologiaa. Modic tyyppi 1:ssä on selvästikin kyseessä inflammatorinen muutos joka myös on kivulias. Siitä onko inflammaation aiheuttajana bakteeri-infektio, ei ole vielä täysin vakuuttavaa tutkimusnäyttöä. Tanskalaistutkijoiden tekemän antibioottihoitokokeen ja sen kohtuullisen hyvien tulosten vuoksi matala-

asteinen infektio saa varmasti lisäkannatusta Modic-muutosten etiologiaksi tutkijoiden keskuudessa. Jatkossa onkin mielenkiintoista seurata mihin suuntaan Modic-muutosten tutkimus kehittyy. Joka tapauksessa Modic-muutokset vaikuttavat näillä tiedoin olevan spesifi selkäsairaus, vaikka niitä ei toistaiseksi sellaiseksi lueta.

LÄHTEET

1. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: Assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*. 1988 Jan;166(1 Pt 1):193-9.
2. Jensen TS, Karppinen J, Sorensen JS, Niinimäki J, Leboeuf-Yde C. Vertebral endplate signal changes (modic change): A systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. *Eur Spine J*. 2008 Nov;17(11):1407-22.
3. Albert HBB. Modic changes following lumbar disc herniation. *European spine journal*. 2007;16(7):977-82.
4. Zhang YH, Zhao CQ, Jiang LS, Chen XD, Dai LY. Modic changes: A systematic review of the literature. *Eur Spine J*. 2008 Oct;17(10):1289-99.
5. Thompson KJ, Dagher AP, Eckel TS, Clark M, Reinig JW. Modic changes on MR images as studied with provocative diskography: Clinical relevance--a retrospective study of 2457 disks. *Radiology*. 2009 Mar;250(3):849-55.
6. Luoma K, Vehmas T, Gronblad M, Kerttula L, Kaapa E. Relationship of modic type 1 change with disc degeneration: A prospective MRI study. *Skeletal Radiol*. 2009 Mar;38(3):237-44.
7. Kerttula L, Luoma K, Vehmas T, Gronblad M, Kaapa E. Modic type I change may predict rapid progressive, deforming disc degeneration: A prospective 1-year follow-up study. *Eur Spine J*. 2012 Jun;21(6):1135-42.
8. Kjaer P, Korsholm L, Bendix T, Sorensen JS, Leboeuf-Yde C. Modic changes and their associations with clinical findings. *Eur Spine J*. 2006 Sep;15(9):1312-9.
9. Kaapa E, Luoma K, Pitkaniemi J, Kerttula L, Gronblad M. Correlation of size and type of modic types 1 and 2 lesions with clinical symptoms: A descriptive study in a subgroup of patients with chronic low back pain on the basis of a university hospital patient sample. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012 Jan 15;37(2):134-9.
10. Mitra D, Cassar-Pullicino VN, McCall IW. Longitudinal study of vertebral type-1 end-plate changes on MR of the lumbar spine. *Eur Radiol*. 2004 Sep;14(9):1574-81.
11. Wang Y. Modic changes: Prevalence, distribution patterns, and association with age in white men. *The spine journal*. 2012;12(5):411-6.
12. Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J, Taimela S, Mutanen P, Sequeiros RB, et al. Association of modic changes, schmorl's nodes, spondylolytic defects, high-intensity zone lesions, disc herniations, and radial tears with low back

symptom severity among young finnish adults. Spine (Phila Pa 1976). 2012 Jun 15;37(14):1231-9.

13. Jensen TS, Kjaer P, Korsholm L, Bendix T, Sorensen JS, Manniche C, et al. Predictors of new vertebral endplate signal (modic) changes in the general population. Eur Spine J. 2010 Jan;19(1):129-35.

14. Ma XL, Ma JX, Wang T, Tian P, Han C. Possible role of autoimmune reaction in modic type I changes. Med Hypotheses. 2011 May;76(5):692-4.

15. Ohtori S, Inoue G, Ito T, Koshi T, Ozawa T, Doya H, et al. Tumor necrosis factor-immunoreactive cells and PGP 9.5-immunoreactive nerve fibers in vertebral endplates of patients with discogenic low back pain and modic type 1 or type 2 changes on MRI. Spine (Phila Pa 1976). 2006 Apr 20;31(9):1026-31.

16. Brown MF, Hukkanen MV, McCarthy ID, Redfern DR, Batten JJ, Crock HV, et al. Sensory and sympathetic innervation of the vertebral endplate in patients with degenerative disc disease. J Bone Joint Surg Br. 1997 Jan;79(1):147-53.

17. Jensen RK, Leboeuf-Yde C, Wedderkopp N, Sorensen JS, Jensen TS, Manniche C. Is the development of modic changes associated with clinical symptoms? A 14-month cohort study with MRI. Eur Spine J. 2012 Nov;21(11):2271-9.

18. Karchevsky M, Schweitzer ME, Carrino JA, Zoga A, Montgomery D, Parker L. Reactive endplate marrow changes: A systematic morphologic and epidemiologic evaluation. Skeletal Radiol. 2005 Mar;34(3):125-9.

19. Adams MA, McNally DS, Dolan P. 'Stress' distributions inside intervertebral discs. the effects of age and degeneration. J Bone Joint Surg Br. 1996 Nov;78(6):965-72.

20. Albert HB, Kjaer P, Jensen TS, Sorensen JS, Bendix T, Manniche C. Modic changes, possible causes and relation to low back pain. Med Hypotheses. 2008;70(2):361-8.

21. Stabler A, Bellan M, Weiss M, Gartner C, Brossmann J, Reiser MF. MR imaging of enhancing intraosseous disk herniation (schmorl's nodes). AJR Am J Roentgenol. 1997 Apr;168(4):933-8.

22. Albert HB, Lambert P, Rollason J, Sorensen JS, Worthington T, Pedersen MB, et al. Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to modic changes in the adjacent vertebrae? Eur Spine J. 2013 Apr;22(4):690-6.

23. Doita M, Kanatani T, Harada T, Mizuno K. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine. Spine (Phila Pa 1976). 1996 Jan 15;21(2):235-41.

24. Stirling A, Worthington T, Rafiq M, Lambert PA, Elliott TS. Association between sciatica and propionibacterium acnes. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2024-5.
25. Uckay I, Dinh A, Vauthey L, Asseray N, Passuti N, Rottman M, et al. Spondylodiscitis due to propionibacterium acnes: Report of twenty-nine cases and a review of the literature. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Apr;16(4):353-8.
26. Harris AE, Hennicke C, Byers K, Welch WC. Postoperative discitis due to propionibacterium acnes: A case report and review of the literature. *Surg Neurol*. 2005 Jun;63(6):538,41; discussion 541.
27. Crouzet J, Claudepierre P, Aribi EH, Malbrunot C, Beraneck L, Juan LH, et al. Two cases of discitis due to propionibacterium acnes. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998 Jan;65(1):68-71.
28. Wedderkopp N, Thomsen K, Manniche C, Kolmos HJ, Secher Jensen T, Leboeuf Yde C. No evidence for presence of bacteria in modic type I changes. *Acta Radiol*. 2009 Jan;50(1):65-70.
29. Arndt J, Charles YP, Koebel C, Bogorin I, Steib JP. Bacteriology of degenerated lumbar intervertebral disks. *J Spinal Disord Tech*. 2012 Oct;25(7):E211-6.
30. Kjaergaard K. The prevalence of MRI-defined spinal pathoanatomies and their association with modic changes in individuals seeking care for low back pain. *European spine journal*. 2011;20(8):1355-62.
31. Leboeuf-Yde C, Kjaer P, Bendix T, Manniche C. Self-reported hard physical work combined with heavy smoking or overweight may result in so-called modic changes. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jan 14;9:5,2474-9-5.
32. Toyone T, Takahashi K, Kitahara H, Yamagata M, Murakami M, Moriya H. Vertebral bone-marrow changes in degenerative lumbar disc disease. an MRI study of 74 patients with low back pain. *J Bone Joint Surg Br*. 1994 Sep;76(5):757-64.
33. Bram J, Zanetti M, Min K, Hodler J. MR abnormalities of the intervertebral disks and adjacent bone marrow as predictors of segmental instability of the lumbar spine. *Acta Radiol*. 1998 Jan;39(1):18-23.
34. Emch TM, Modic MT. Imaging of lumbar degenerative disk disease: History and current state. *Skeletal Radiol*. 2011 Sep;40(9):1175-89.
35. Nguyen C, Bendeddouche I, Sanchez K, Jousse M, Papelard A, Feydy A, et al. Assessment of ankylosing spondylitis criteria in patients with chronic low back pain and vertebral endplate modic I signal changes. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2334-9.

36. Rannou F, Ouanes W, Boutron I, Lovisi B, Fayad F, Mace Y, et al. High-sensitivity C-reactive protein in chronic low back pain with vertebral end-plate modic signal changes. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct 15;57(7):1311-5.
37. Jensen RK. Rest versus exercise as treatment for patients with low back pain and modic changes. A randomised controlled clinical trial. *BMC medicine.* 2012;10(1):22-.
38. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (modic type 1 changes): A double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. *Eur Spine J.* 2013 Apr;22(4):697-707.
39. Vital JM, Gille O, Pointillart V, Pedram M, Bacon P, Razanabola F, et al. Course of modic 1 six months after lumbar posterior osteosynthesis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003 Apr 1;28(7):715,20; discussion 721.
40. Ohtori S, Yamashita M, Yamauchi K, Inoue G, Koshi T, Suzuki M, et al. Change in modic type 1 and 2 signals after posterolateral fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 May 20;35(12):1231-5.
41. Buttermann GR. The effect of spinal steroid injections for degenerative disc disease. *Spine J.* 2004 Sep-Oct;4(5):495-505.
42. Nguyen C, Benichou M, Revel M, Poiraudou S, Rannou F. Association of accelerated switch from vertebral end-plate modic I to modic 0 signal changes with clinical benefit of intradiscal corticosteroid injection for chronic low back pain. *Arthritis Rheum.* 2011 Sep;63(9):2828-31.
43. Fayad F, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Quintero N, Nys A, Mace Y, et al. Relation of inflammatory modic changes to intradiscal steroid injection outcome in chronic low back pain. *Eur Spine J.* 2007 Jul;16(7):925-31.
44. Cao P, Jiang L, Zhuang C, Yang Y, Zhang Z, Chen W, et al. Intradiscal injection therapy for degenerative chronic discogenic low back pain with end plate modic changes. *Spine J.* 2011 Feb;11(2):100-6.
45. Kovacs FM, Arana E, Royuela A, Estremera A, Amengual G, Asenjo B, et al. Vertebral endplate changes are not associated with chronic low back pain among southern european subjects: A case control study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Sep;33(8):1519-24.
46. Sotto A, Dupeyron A. Letter to the editor concerning: "Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (modic type 1 changes): A double-blind randomized controlled trial of efficacy" by albert HB et al. *eur spine J* (2013) 22:697-707. *Eur Spine J.* 2013 Jul 13.
47. O'Dowd J, Casey A. Antibiotics a cure for back pain, a false dawn or a new era? *Eur Spine J.* 2013 Aug;22(8):1694-7.

48. Dean BJ. Do these results apply to the 'intervention naive' patient? Eur Spine J. 2013 Aug;22(8):1702,013-2900-8. Epub 2013 Jul 12.
49. Albert HB. Answer to the letter to the editor of benjamin john floyd dean entitled "do these results apply to the 'intervention naive' patient?" concerning "antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (modic type 1 changes): A double-blind randomized controlled trial of efficacy" by albert HB et al., eur spine J (2013) 22:697-707. Eur Spine J. 2013 Jul 16.
50. Albert HB. Answer to the letter to the editor of A. sotto et al. concerning "antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (modic type 1 changes): A double-blind randomized controlled trial of efficacy" by albert HB et al., eur spine J (2013) 22:697-707. Eur Spine J. 2013 Jul 16.
51. Khot A, Bowditch M, Powell J, Sharp D. The use of intradiscal steroid therapy for lumbar spinal discogenic pain: A randomized controlled trial. Spine (Phila Pa 1976). 2004 Apr 15;29(8):833,6; discussion 837.
52. O'Neill C. Modic changes and intradiscal steroids. Spine J. 2011 Feb;11(2):109-10.
53. Buttermann GR. Intradiscal injection therapy for degenerative chronic discogenic low back pain with end plate modic changes. Spine J. 2012 Feb;12(2):176; discussion 177.
54. Fraser RD. Something is amiss. The Spine Journal. 2011 2;11(2):107-8.
55. Käypähoitosuositus, alaselkäsairaudet. 2.päivitys 16.6.2008. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Fysiatryyhdistyksen asettama työryhmä, pj. Antti Malmivaara. <http://www.terveysportti.fi/xmedia/hoi/hoi20001.pdf>
56. Antibiotics could cure 40% of chronic back pain patients, Guardian 2013 May 7. www.guardian.co.uk/society/2013/may/07/antibiotics-cure-back-pain-patients
57. How back pain can be beaten with antibiotics: breakthrough could cure 40% of sufferers. Daily Mail 2013 May 7. www.dailymail.co.uk/health/article-2320738/How-pain-beaten-antibiotics-Breakthrough-cure-40-sufferers.html
58. Antibiotics 'can cure back pain,' study finds. Sky News 2013 May 8. <http://news.sky.com/story/1088460/antibiotics-can-cure-back-pain-study-finds>.
59. Rinne, E: henkilökohtainen tiedonanto