

# Mekanismer bag ryg sygdomme med fokus på Modicforandringer

Tom Bendix<sup>1</sup> & Claus Manniche<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet, Glostrup, og Københavns Universitet  
2) Rygcenter Syddanmark, Sygehus Lillebælt, Middelfart, og Syddansk Universitet

Ugeskr Læger  
2015;177:V03150261

Ryg smerter (RS) er et udbredt fænomen med en et-årsprævalens på ca. 45% [1], og daglige smerter ses hos ca. 10%. Desuden er RS og de deraf følgende konsekvenser den dyreste sygdomsgruppe for samfundet [2]. Hvirvelsøjlels sygdomme er det suverænt dominerende sundhedsproblem mht. *years lived with disability* [3]: blandt 289 sygdomsgrupper topper lænderygsmarter, og nakkesmerter er på fjerdepladsen. På trods heraf kender man ikke den smerteudløsende patologi for de fleste RS. Traditionelle behandlinger generelt beskedne effekt ved længerevarende nonspecifikke RS [4] taler også for, at vi ofte behandler i et ætiologisk »blinde«. Kun 5-10% af alle RS-episoder (evt. med iskias) kan betragtes som havende en rimeligt afklaret diagnose: klinisk relevant diskusprolaps, spinalstenose, spondylolistese og spondylartropati. Endvidere infektion, cancer og fraktur pga. traume eller osteoporose. Resten – langt de fleste – er *uspecifikke* RS. Dog synes en helt ny specifik diagnose at være ved at blive etableret i disse år: endepladeforandringer ad modum Modic med inflammation. I denne artikel fokuseres der særligt herpå.

## HISTORIK

I 1960'erne og 1970'erne var fokus vedrørende RS rettet mod, at der kunne opstå sprækker i ydre diskus (annulus fibrosus) som følge af belastningsrelaterede trykstigninger inde i diskuskernen (nucleus pulposus) [5]. Trykstigningen opstår især – påviste man – i forbindelse med foroverbøjning og ved løft [5]. Disse nye observationer førte til en tro på, at fysiske belastninger var skadelige og burde undgås, og instruktioner i »korrekt« løfteteknik, siddestillinger og anden fysisk ergonometri blev omdrejningspunktet for håndtering og forebyg-

gelse af RS i den periode. Senere er det gradvist blevet opfattet, at denne indlærte frygt for at belaste ryggen og den ledsagende øgede fokusering har været den væsentligste årsag til en enorm stigning i RS-sygelighed op gennem 1980'erne og 1990'erne [6]. I løbet af 1980'erne blev det atter o.k. at belaste ryggen, fordi undersøgelser nu viste, at fysisk træning havde en overraskende positiv effekt i rygsammenhæng. I samme periode opdagede Modic med brug af den nyopfundne MR-teknologi, at visse signalforandringer (senere benævnt Modicforandringer (MC) ofte kunne ses i den diskusnære endeplade og den tilhørende vertebra hos en del patienter [7]. Han mente dog ikke, at disse forandringer havde nogen klinisk betydning, og de blev derfor gemt og glemt i en årrække.

Også i 1980'erne var der blandt eksperter en stigende opfattelse af en multifaktoriel sammenhæng ved RS, bedst beskrevet af Waddell i hans bio-psyko-sociale model [8]. En særlig variant af denne tankegang var *Indahls non-injury* model. Det biologiske gik især på at lære patienterne, at ryggen er stærk, at fysiske belastninger ikke skader den, og at muskelspændinger forårsager en god del af smerten. Alt dette for at få patienterne til at minimere fokuseringen (den psykiske del) og hjælpe dem til at acceptere, at RS oftest har et recidiverende forløb [9].

I det hele taget steg interessen for, hvordan hjernen behandler smertesignalerne fra ryggen. Sekundærgvinster såsom sygedagpenge har medvirket til, at RS blev fastholdt. »Sensibilisering« er siden 1990'erne blevet taget alvorligt, og endda viser nyere studier, at forskellige strukturelle forhold i centralnervesystemet er associeret til kronicitet [10].

Bidragende til den nævnte opfattelse af det ufarlige ved fysiske belastninger blev en tvillingundersøgelse, der viste, at fysiske belastninger ikke var årsagen til sprækker i ydre diskus, fraset ekstremer, f.eks. vægtløftning på eliteniveau. Genetikken er langt vigtigere. Fysiske belastninger kan ganske vist give hyppigere episoder med RS, men ikke med patoanatomisk påviselige spor til følge.

Den »injury-model«-prægede ergonometri blev endeligt skudt i sank ved påvisningen af, at instruktion i løfteteknik og anden belastningsergonometri havde tendens til at gøre mere skade end gavn [11]. Det er ikke i sig selv forkert at bøje knæene ved et tungt løft, men det

## FAKTABOKS

- ▶ Rygsmerter/-sygdom er den sygdom, der skaber mest *disability*, er dyrest for samfundet, men som også har meget beskeden lægelig interesse.
- ▶ Tidligere opfattelse: Rygsmerter er skabt af fysiske belastninger; de skal trænes væk.
- ▶ Nu: Meget vigtigere er: genetik, inflammation og – for Modicforandringer (MC)'s vedkommede – formentlig infektion.
- ▶ Har antibiotika en plads i behandlingen af MC? Sandsynligvis, men det er endnu ikke afklaret.

kan kroppen selv finde ud af. Den ledsagende fokusering på risiko giver større psykologisk skade end de skånende biomekaniske forhold måske gavner.

I 1990'erne og frem blev det også klart, at effekten af passive behandlinger (f.eks. manipulation og akupunktur) generelt er enten beskedne eller ikkeeksisterende. Af træning/øvelser har der også kun kunnet dokumenteres en beskedne effekt, ligesom ved operation i udvalgte tilfælde. En del af forklaringen på de beskedne rapporterede effekter skal ses i sammenhæng med tidligere tiders manglende skelen til undergruppering af RS. Netop undergrupper har været et centralt forskningsemne i de seneste årtier. Sandsynligvis gavner en bestemt behandling nogle, men virker i så fald negativt hos andre, hvis det samlede resultat er neutralt. Undergrupper kan være bestemt af forskellige typer af rygsmerter, forskellig *coping*, forskellige sociale forhold m.m. Også den tiltagende erkendelse af diverse komorbiditet hos mange med RS spiller ind her.

Efter årtusindskiftet tog rygverdenen endnu en drejning. Man havde på sin vis glemmt, at diskusrummet udover at have vægge (annulus) også har loft og gulv (endeplader). Disse består af en porøs ossøs knogleflade mod corpus vertebrae og en semipermeabel bruskmenbran (hyalinendeplade). I 2006 påvistes det i Rygcenter Ringe, at MC korrelerer med RS [12]. Dermed kom den »glemte« endeplade i fokus, fordi MC reflekterer degenerative endepladeforandringer og heraf afledt indvirkning på tilstødende corpus.

### MODICFORANDRINGER

Beskrivelsen af MC er overvægtet i denne oversigtsartikel, fordi MC er det hotte emne i disse år.

MC sidder i diskusnær knogle i vertebra og inddeles i type 1 (MC-1) og type 2 (MC-2), der er defineret og vist på **Figur 1**. Type 3 er mørk på både T1- og T2-vægtede afbildninger og afspejler sklerosering.

MC er generelt forbundet med øget risiko for RS, hvilket først blev påvist i 2006 [12] og siden bekræftet i flere andre studier, senest i 2015 [13]. I et helt nyt studie finder man samstemmende en direkte korrelation mellem den over tid varierende størrelse af MC og den samtidigt varierende smerteintensitet [14].

MC findes hos ca. 40% af de voksne med længerevarende RS og hos 15% af de voksne, der ikke har søgt behandling for RS. Der er omtrent lige mange med MC-1 og MC-2. Halvdelen af MC-1 ændres ikke over fire år, mens en tredjedel forsvinder [15]. MC-1 kan omdannes til MC-2 og vice versa. MC-3 er sjældne.

MC-1 er ofte ledsaget af subjektive symptomer som ved andre inflammatoriske tilstande [16]: maksimal smerte og stivhed om morgenen og opvågning om natten pga. smerter. Endnu er de kliniske kendetegn dog ikke tilstrækkeligt kortlagt i forhold til MC-1 vs. MC-2.

I et nyt studie påpeges det, at hos halvdelen af pa-

**FIGUR 1**

**A og B.** En udtalt Modic-forandring type 1 (MC-1) hos en 44-årig kvinde med to års daglige rygsmerter. Forandringen farves sort på det T1-vægtede billede (A) og hvid på det T2-vægtede (B). Begge steder farves det lige som vand (spinalvæsken), hvilket indikerer ødem/inflammation. **C og D.** MC-2 hos en 56-årig mand; lys på begge T-vægtninger, hvilket tyder på fedt, dvs. arvæv.



tienterne med en nyopstået »fri« diskusprolaps indeholder prolapsvævet store mængder hyalinendeplade [17]. Det har revet sig løs under prolapsdannelsen og har efterladt en endeplade med et betydeligt substansstab. Resultatet er, at der opstår en akut inflammation ved endepladeskaden. Disse fund skal sammenholdes med, at der hos op imod 40% af patienterne med klinisk diskusprolaps udvikles MC-1 1-2 år senere [18].

Således synes diskusdegeneration/-prolaps at være en væsentlig ætiologisk faktor for udvikling af MC-1. Resultatet ses på MR-skanning og ledsages generelt af smerter. I 2008 femlagdes hypotesen: MC kan på MR-billeder ligne de gammelkendte spondylodiskitisser og er måske i nogle tilfælde kompliceret eller forårsaget af lavvirulente anaerobe bakterier – hyppigst *Propionibacterium acnes* (PA) [19]. Sådanne blev allerede i 2001 rapporteret dyrket fra prolapsvæv [20]. PA kan tænkes at være hæmatogent transporteret fra tandlommer og hudbumser, pakket ind i makrofager og tilfældigt parkeret i en nydannet og indtrængelig diskusprolaps.

Skepsissen var stor, da *Albert et al* gennemførte et RCT med bredspektret antibiotikum anvendt i 100 dage. Studiet blev offentliggjort i 2013, og der blev påvist positiv effekt ved behandlingens afslutning, endda tilsyneladende med en reparerende virkning, idet effekten efter et år var endnu større [21]. Vi ved i dag ikke, hvor stor en procentdel af patienter med MC-1 og RS, der har bakterier, og om det så lige er dem, der har haft gavn af antibiotika. Men ud fra de publicerede un-

dersøgelse af fjernet prolapsvæv er der modstridende prævalenser af bakterier hos 5-45% af de undersøgte, formentligt varierende som følge af forskellige anvendte teknikker [22].

Den videnskabelige interesse for MC er herefter blomstret internationalt, og talrige Modicstudier er publiceret, sat i gang eller under planlægning. Ethvert RCT som det beskrevne med selv et nok så lovende resultat skal naturligvis gentages, før behandlingsindikationen kan blåstemples. Lang tids brug af antibiotika er kompliceret af bivirkninger, og førstegangs-succes-RCT'er har før vist sig vanskelige at reproducere. P.t. er f.eks. et stort multicenterstudie om emnet undervejs i Norge. Et af problemerne er, at bedre diagnostiske metoder er påkrævet for at finde de rigtige patienter.

Af andre behandlingsforslag ved MC må det nævnes, at fysisk træning ikke gavner patienten [23]. Intradiskale steroidinjektioner har en beskedent effekt [24], men det er tankevækkende, at der ikke er set bakteriel *flare-up*, bakterieteorien taget i betragtning. Det samme gælder for intradiskale anti-tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -injektioner [25].

Lavvirulente anaerobe bakteriers rolle – og specielt PA og fætre – er også set eller er under begrundet mistanke ved så forskellige sygdomsprocesser som kronisk sårdannelse, afstødning af implantater, »frossen skulder«, kronisk prostatitis/cancer prostata og sarkoidose. PA's formodede rolle ved mb. Modic er således ikke så usandsynlig endda, men måske kun en brik i et større billede [26].

## CYTOKINER

En anden lokal smertekilde af inflammatorisk art synes at være udsivende materiale fra diskuskernen. Herved sensibiliseres diskus' overflade [27] og sikkert også den ossøse endeplade. Kroppens betændelsesstoffer (cytokiner) spiller tilsyneladende en stor rolle, og blandt disse er især TNF- $\alpha$ , men også andre i spil. Lægges nucleusvæv fra én diskus hos rotten uden på en anden diskus, fører det til efterfølgende smerteadfærd hos rotten, og med tilførsel af anti-TNF- $\alpha$  normaliseres dens adfærd igen [28]. Tilsvarende ved stik gennem annulus, hvor lidt nucleusvæv kan sive ud.

TNF- $\alpha$  synes også at spille en rolle ved MC, givetvis efter at være trængt gennem små eller større defekter i endepladen for derved at skabe inflammatoriske forandringer i tilstødende dele af hvirvellegemet.

Wang *et al* fandt, at patienter med kroniske RS langt hyppigere har TNF- $\alpha$  i blodet, end rygraske har [29]. I hvert fald er der med dagens cytokinviden tale om et ændret syn på ryg sygdom, hvilket sammen med MC synes at have ført ryg sygdom fra tidligere tiders fysiske belastninger frem mod, at inflammation/infektion spiller store roller [25, 30]. Foreløbig har resultaterne af behandling ved diskusprolaps (*ben-smerter*) med anti-

cytokiner dog ikke givet grund til så megen optimisme, som det først så ud til, og ved ryg-smerte er undersøgelser stadig i sin vorden.

Da forholdene vedr. anticytokin og antibiotisk behandling endnu ikke er fuldt afklarede, skal vi være påpasselige med, at udforskningen af disse inflammatoriske forhold ikke skaber en unødigt fokusering, der i sig selv kan øge opfattelsen af en given smerte.

## HJERNENS OPFATTELSE AF SMERTEN – OG MUSKELSPÆNDINGER

Der er også helt andre komponenter, der gør billedet komplekst. Hvis personens »grundopfattelse« er præget af usikkerhed, frygt og utryghed, kan smerteoplevelsen eskalere og ende i kroniske smerter samt passiv og opgivende attitude med præg af konstant frygt for at bruge ryggen. En sådan overstimulering af hjernes smertecentre kan medføre kronisk sensibilisering, som vil forværre de muskelspændinger, der allerede kan være til stede som en del af diskusdegenerationen, og følere i diskus' overflade, født til at deltage i proprioceptionens styring af bevægelser, kan pga. af irritation gennem defekter i annulus og måske endeplader stimulere musklerne fejlagtigt [6].

## ET STORT OG LÆGELIGT OMRÅDE – MEN HVOR ER LÆGERNE?

På trods af en enorm sygdoms-*impact* og stor international *impact* af traditionel dansk rygforskning, ikke mindst fra kiropaktorers og fysioterapeuters side, har rygfaget fortsat generelt lav prioritet på universiteterne, hos mange læger og hos fonde. Årtiernes drejning fra immobilisering til inflammation og infektion burde ellers kunne påkalde lægers forskningsinteresse. Måske er den nyeste viden *the missing link* mellem »varm« og »kold« reumatologi? Inflammation som basis for RS er et nyt forskningsfelt, som over de kommende år kan vise sig at flytte rundt på vor hidtidige rygviden. Hvis regering og fonde mener noget med at ville bekæmpe de store folkesygdomme, hvoraf ryg sygdom er den største, har de seneste årtiers forskningsresultater placeret en national rygforskningsstrategi lige til højrebent.

## SUMMARY

Tom Bendix & Claus Manniche:

Mechanism of low-back pain with focus on Modic changes  
Ugeskr Læger 2015;177:V03150261

Low-back pain (LBP) pathology and pain have previously been connected with physical strain. The coping was therefore characterized by »be careful!« messages. In the 90s it was shown that these physical loads virtually did not mean anything regarding disc degeneration, although loads may create LBP episodes. Genetic aspects and the demon-

stration in 2006 that Modic changes (MC) generally correlated with LBP changed our perception, especially because antibiotics seemed to be effective in MC. Moreover, the role of cytokines is becoming increasingly clear. The following years will be very exciting.

**KORRESPONDANCE:** Tom Bendix. E-mail: tom.bendix@regionh.dk

**ANTAGET:** 12. august 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 2. november 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. Leboeuf-Yde C, Nielsen J, Kyvik KO et al. Pain in the lumbar, thoracic or cervical regions: do age and gender matter? *BMC Musculoskeletal Disord* 2009;10:39.
2. Sørensen J. Aktiv-passiv analyse for muskel/skeletsygdomme, en sammenlignende analyse af sundhedsvæsenets ressourceforbrug til behandling af forskellige muskel/skeletsygdomme i forhold til omkostninger ved passiv forsøgelse og samfundsmæssigt produktionsstab. Odense: CAST - Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering, Syddansk Universitet, 2005:43.
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-96.
4. Artus M, van der Windt DA, Jordan KP et al. Low back pain symptoms show a similar pattern of improvement following a wide range of primary care treatments: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatol Oxf* 2010;49:2346-56.
5. Nachemson A. The lumbar spine. *Spine* 1976;1:59-71.
6. Indahl A. Low back pain: diagnosis, treatment, and prognosis. *Scand J Rheumatol* 2004;33:199-209.
7. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988;166:193-9.
8. Waddell G. A new clinical model for the treatment of low-back pain. *Spine* 1987;12:632-44.
9. Indahl A, Velund L, Reikeraas O. Good prognosis for low back pain when left untampered. *Spine* 1995;20:473-7.
10. Mansour AR, Baliki MN, Huang L et al. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain* 2013;154:2160-8.
11. Daltroy LH, Iversen MD, Larson MG et al. A controlled trial of an educational program to prevent low back injuries. *N Engl J Med* 1997;337:322-8.
12. Kjaer P, Korsholm L, Bendix T et al. Modic changes and their associations with clinical findings. *Eur Spine J* 2006;15:1312-9.
13. Määttä JH, Wadge S, MacGregor A et al. Vertebral endplate (Modic) change is an independent risk factor for episodes of severe and disabling low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40:1187-93.
14. Järvinen J, Karppinen J, Niinimäki J et al. Association between changes in lumbar Modic changes and low back pain symptoms over a two-year period. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015;16:98.
15. Jensen TS, Bendix T, Sørensen JS et al. Characteristics and natural course of vertebral endplate signal (Modic) changes in the Danish general population. *BMC Musculoskeletal Disord* 2009;10:81.
16. Bailly F, Maigne J-Y, Genevay S et al. Inflammatory pain pattern and pain with lumbar extension associated with Modic 1 changes on MRI: a prospective case-control study of 120 patients. *Eur Spine J* 2014;23:493-7.
17. Lama P, Zehra U, Balkovec C et al. Significance of cartilage endplate within herniated disc tissue. *Eur Spine J* 2014;23:1869-77.
18. Albert HB, Manniche C. Modic changes following lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 2007;16:977-82.
19. Albert HB, Kjaer P, Jensen TS et al. Modic changes, possible causes and relation to low back pain. *Med Hypotheses* 2008;70:361-8.
20. Stirling A, Worthington T, Rafiq M et al. Association between sciatica and *Propionibacterium acnes*. *Lancet* 2001;357:2024-5.
21. Albert HB, Sørensen JS, Christensen BS et al. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes). *Eur Spine J* 2013;22:697-707.
22. Urquhart DM, Zheng Y, Cheng AC et al. Could low grade bacterial infection contribute to low back pain? *BMC Med* 2015;13:13.
23. Jensen RK, Leboeuf-Yde C, Wedderkopp N et al. Rest versus exercise as treatment for patients with low back pain and Modic changes. *BMC Med* 2012;10:22.
24. Cao P, Jiang L, Zhuang C et al. Intradiscal injection therapy for degenerative chronic discogenic low back pain with end plate Modic changes. *Spine J* 2011;11:100-6.
25. Cohen SP, Wenzell D, Hurley RW et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy. *Anesthesiology* 2007;107:99-105.
26. McDowell A, Patrick S, Eishi Y et al. *Propionibacterium acnes* in human health and disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:493564.
27. Olmarker K. Puncture of a disc and application of nucleus pulposus induces disc herniation-like changes and osteophytes. *Open Orthop J* 2011;5:154-9.
28. Nakamae T, Ochi M, Olmarker K. Pharmacological inhibition of tumor necrosis factor may reduce pain behavior changes induced by experimental disc puncture in the rat: an experimental study in rats. *Spine* 2011;36:E232-6.
29. Wang H, Schiltenswolf M, Buchner M. The role of TNF-alpha in patients with chronic low back pain-a prospective comparative longitudinal study. *Clin J Pain* 2008;24:273-8.
30. Freeman BJC, Ludbrook GL, Hall S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of transforaminal epidural etanercept for the treatment of symptomatic lumbar disc herniation. *Spine* 2013;38:1986-94.