

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Д-р Кристина Сергеевна Сиракова

СРАВНИТЕЛНИ ОБРАЗНИ И ДЕНЗИТОМЕТРИЧНИ
ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ЛУМБАЛНИЯ ГРЪБНАК
ПРИ ЖЕНИ В МЕНОПАУЗАЛНИЯ ПРЕХОД

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на образователната и научна степен

„доктор“

в докторска програма „ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА“
Област на висше образование: 7. “Здравеопазване и спорт”
Професионално направление: 7.1. “Медицина”

Научен ръководител: доц. д-р Мартин Крупев, дм

Научен консултант: доц. д-р Пламен Попиванов, дм

София, 2020

СЪДЪРЖАНИЕ

Акроними, абрeвиации, терминология	4
Статистически съкращения.....	5
I. Въведение.....	6
II. Литературен обзор	8
1.1. Определение	8
1.2. Класификация.....	8
1.3. Епидемиология.....	9
1.4. Терапия – икономическа и социална ефективност	13
1.5. Методи за оценяване степента на остеопорозата	16
1.6. Биомеханика на гръбначния стълб	22
1.7. Дегенеративни изменения в гръбначния стълб и денситометрия	24
1.8. Хемангиоми	26
1.9. Класификация на мастна дегенерация на костния мозък по Modic	28
1.10. Изолирана ниска костна плътност на един прешлен от лумбалния отдел на гръбначния стълб	32
1.11. Радиационни дози в денситометрията	32
1.12. Заключение	33
III. Работна хипотеза	35
IV. Цел и задачи на изследването.....	36
V. Материал и методи на изследване.....	37
VI. Резултати.....	44
A. Епидемиология на Modic II в лумбалните прешлени на изследваната група.....	44
A.1. Дескриптивна статистика	44
A.2. Проверка на хипотези	50
B. Епидемиология на хемангиомите в лумбалните прешлени на изследваната група.....	55
B.1. Дескриптивна статистика.....	55
B.2. Проверка на хипотези.....	62

В. Епидемиология на разликата от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина, която би могла да я обясни.....	66
В.1. Дескриптивна статистика.....	66
В.2. Проверка на хипотези.....	67
Г. Причини за разликата от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина, която би могла да я обясни.....	69
Г.1. Дескриптивен анализ.....	69
Г.1.1. Дескриптивен анализ на 45 пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено последващо образно изследване на L1-L4 с MRI.....	69
Г.1.2. Дескриптивен анализ на пациенти с MRI установени Modic II \geq 25% и/или хемангиоми \geq 10 mm на L1-L4, сравнени с последващо DXA измерване (n=6).....	72
Г.1.3. Дескриптивен анализ на всички пациенти с паралелно проведени MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51).....	73
Г.1.4. Дескриптивен анализ на всички пациенти с MRI установени Modic II \geq 25% и/или хемангиоми \geq 10 mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване (n=28).....	76
Г.2. Проверка на хипотези.....	78
Д. Клинични случаи.....	80
VII. Обсъждане.....	102
VIII. Изводи.....	116
IX. Заключение.....	119
X. Приноси.....	120
XI. Публикации във връзка с дисертационния труд.....	121
XII. Декларации.....	123
XIII. Библиография.....	125
XIV. Приложения.....	156

АКРОНИМИ, АБРЕВИАЦИИ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

low back pain	– група заболявания с обща клинична изява болка в лумбалния отдел на гръбначния стълб и долните крайници
polka-dot	– специфичен рентгенологичен белег при наличието на хемангиом в прешленното тяло, при който нормалната костна структура се заменя от удебелени вертикални костни трабекули, заобиколени от мастна тъкан или съдови лакуни. При MRI изображения се наблюдават черни точки на бял фон при непотискане на мастната тъкан на T1 и T2 времената
AP	– anterior-posterior проекция
BMD	– bone mineral density (костна минерална плътност)
BMDCS	– bone mineral density in childhood study
BMI	– body mass index, kg/m^2
DXA	– dual-energy x-ray absorptiometry
EBM	– Evidence-based medicine (медицина, основана на доказателствата)
endplate	– кортикалната вертебрална пластинка, прилежаща към междупрешленния диск
ISCD	– International Society of Clinical Densitometry
MRI	– magnetic-resonance imaging (магнитнорезонансна томография; магнитнорезонансна образна диагностика; ядрено-магнитен резонанс)
PA	– posterior-anterior проекция
SPSS	– Statistical Package for the Social Sciences – един от най-популярните статистически пакети за обработка на данни
T1-weighted image	– T1 секвенция
T2-weighted image	– T2 секвенция

СТАТИСТИЧЕСКИ СЪКРАЩЕНИЯ

α	– ниво на значимост
χ^2	– Хи-квадрат тест
F	– тест на Fisher
frequency	– честота
H	– тест на Kruskal-Wallis
max	– максимална стойност
min	– минимална стойност
n	– обем на извадката
p	– вероятност нулевата хипотеза да е вярна
prevalence	– болестност
r	– коефициент на корелация
SD	– standard deviation
SW	– тест Shapiro–Wilk

I. ВЪВЕДЕНИЕ

С развитието на технологиите съвременната магнитнорезонансна томография и двойноенергийната абсорбциометрия навлязоха масово в рутинната практика, разшириха познанията ни за патологията в лумбалния отдел на гръбначния стълб и вникването в механизмите на костните метаболитни заболявания; разкриха нови възможности за изследване на детерминантите на костната минерална плътност.

При изследване на лумбалния отдел на гръбначния стълб с DXA често се установява разлика над 1 SD T-score между плътността на два съседни прешлена. В повечето случаи причината за нея е дегенеративна лумбална патология, довела до осификация: остеофити, артроза на интервертебралните стави, вкалцявания на надлъжните лигаменти и лигаментум флаум, остеосклероза на прилежащите кортикални пластинки на прешлените (тенденция към оформяне на дископатия) и т.н. По правило те са видими и съобразно препоръките на ISCD 2015 и 2019 те се изключват от анализа. Но не при всеки пациент със сигурност може да се изобрази абнормност.

Ако при анализиране на изображенията от този отдел на гръбначния стълб се установи разлика в BMD над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява, според препоръките на ISCD 2019 прешленът с по-ниската плътност следва да се изключи от анализа. В света не са изследвани епидемиологията, етиологията, прогностичната стойност и клиничната значимост на тази находка. Няма и препоръки за по-нататъшно поведение при установяването ѝ.

Логично би било и други чести лумбални заболявания да повлияват костната плътност. Например: вертебралните хемангиоми са най-честите бенигнени обем-заемащи процеси, а мастната дегенерация на костния мозък тип Modic II е сред най-честата лумбална метаболитна патология.

В света до момента епидемиологията им не е дефинитивно определена и са установени противоречиви данни за влиянието им върху BMD.

Несъмнено реален практически клиничен интерес представляват епидемиологията и влиянието на хемангиомите и мастна дегенерация тип Modic II върху костната плътност на лумбалните прешлени, особено в случаите на установена с DXA разлика в BMD над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява. Оптимално би било да изследваме този проблем с комбинацията от MRI и DXA – образните методи, които предлагат най-добро съотношение информативност/безопасност.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

ОСТЕОПОРОЗА И ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА – СЪВРЕМЕННО НИВО НА РАЗВИТИЕ

1.1. Определение

Световната здравна организация определя нозологичната единица остеопороза като заболяване на скелета, характеризиращо се с ниска костна маса и разрушаване на микроархитектониката на костната тъкан, чиято последица е повишена чупливост и податливост на костите към фрактури (WHO, 2003).

1.2. Класификация

Заболяването може да има различна етиология и може да се класифицира като първична и вторична. Първичната се свързва с инволютивни промени, водещи до загуба на кост вследствие на хормоналните промени, настъпващи с възрастта. Вторичната може да се дължи на голям брой заболявания или състояния, включително употребата на някои медикаменти.

Първичната остеопороза може да се раздели на първи тип – постменопаузална, и втори тип – сенилна. Постменопаузалната настъпва предимно при жени между 50- и 65-годишна възраст и се свързва с ускорената костна резорбция вследствие на дефицит на естрогени. Най-чести фрактури при този тип се наблюдават в гръбначния стълб и радиуса (Guglielmi et al., 2011), докато при сенилната остеопороза по-чести са фрактурите в областта на шийката на бедрената кост, проксималния хумерус, тибията и тазовите кости (Anil et al., 2010). Независимо от дока-

заната роля на дефицита на естрогени, може да е трудно да се отдиференцират двата типа и превалирането на локализацията на по-често наблюдаваните фрактури. При тези типове остеопороза обикновено са засегнати всички кости и тя се определя като генерализирана. Регионалната остеопороза може също да има различни причини – заболявания или трайна имобилизация и много други (Cheong et al., 2008). Ранната диагностика има определящо значение за терапията, а ролята на рентгенолога е съществена. Важна е подготовката на специалистите за определяне тежестта на образните белези (Link et al., 2016).

1.3. Епидемиология

Остеопорозата е най-широко разпространеното метаболитно заболяване на костите сред възрастното население (Guglielmi et al., 2011).

Със застаряването на населението в развитите страни се очаква и увеличение на фрактурите, свързани с намаляване на костната плътност. (Sambrook and Cooper, 2006). Прешленните фрактури са свързани с болки и ограничаване на подвижността. O'Neill и сътр. (2004) проследяват в петгодишен период 2260 жени след рентгенонологично установяване на фрактура на прешлен и прогресиране на оплакванията (Cockerill et al., 2004). В едно проучване за над десетгодишен период в Канада, Leslie и сътр. констатират, че въпреки изостреното внимание към проблемите с остеопорозата, не се установява подобрене в общата ситуация в третирането на фрактури от минимална травма (Leslie et al. 2012, Hopkins et al., 2012). Световната здравна организация публикува през 2003 г. резултатите от голямо мултинационално проучване върху превенцията и третирането при остеопороза (WHO, 2003). В него се заключава, че броят фрактури, дължащи се на остеопороза, нараства с възрастта над 50 години при жени и рискът за продължителността на живота наподобява този

от коронарната болест. През 1990 г. фрактурите на шийката на бедрените кости са били повече от 1,7 милиона по света и се очаква те да достигнат 6 милиона през 2050 г. (Barzel et al., 2003). Разпространението и епидемиологичните данни за остеопороза са публикувани от различни автори и в различни части на света. Международното дружество по клинична денситометрия (в своята конференция за развитие на становищата си) препоръчва провеждането на двуенергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) на всеки две години (Vaim et al., 2008). Cauley и сътр., на базата на проучване върху 6459 жени на възраст между 55 и 81 години, показват, че фрактурите на прешлените и на бедрената шийка водят до увеличаване на леталитета при възрастни жени за разлика от фрактури с друга локализация (Cauley et al., 2000). Подобни проучвания са направени и в Мексико и резултатите са сходни (Clark et al., 2005). В Полша честотата на фрактурите на бедрената шийка и рискът от такива е сред най-ниските в Европа (Czerwinski et al., 2009).

Фрактурите на прешлените повлияват качеството на живота. Проучване в 12 европейски центъра статистически доказва това при жени над 50-годишна възраст и за период на рентгенографско проследяване от 3-8 години (Cockerill et al., 2004).

Групата за европейско проспективно проучване на остеопорозата (EPOS group) е първата, която прави проучване при мъже и жени над 50-годишна възраст. То показва например, че има разлики в географското разпространение на прешленните фрактури. Швеция е една от страните с по-висока такава честота (Felsenberg et al., 2002). Освен Швеция, към високорисковите страни се отнасят и други скандинавски – Норвегия, Исландия, Дания, както и Швейцария и Съединените щати, докато към нискорисковите са причислени Турция, Корея, Венецуела и Чили (Kanis, Johnell et al., 2002; Lippuner et al., 2009). Някои автори считат, че рискът за отражение върху продължителността на живота от остеопоротични

фрактури е подценяван (Oden et al., 1998). В САЩ огромният брой с намалена костна плътност на фемура са предимно жени, независимо че броят на мъжете в проучването не е малък (Looker et al., 1997). Американската колегия на лекарите е разработила препоръки за оценка на рисковите фактори и методи за скрининг на остеопорозата както при жени, така и при мъже (Qaseem et al., 2008). FRAX обединява програмата за оценката на фрактурния риск при остеопороза, предлагана от Световната здравна организация. Вероятността за настъпване на фрактура в десетгодишен проспективен период при голяма група от възрастното население в Канада, е определена в така нареченото мултицентрово проучване на остеопорозата (CaMos) (Papaioannou et al., 2005; Sawka et al., 2005). Hopkins и сътр. също публикуват изследване за риска от фрактура на бедрената шийка в Канада и установяват, че през 2008 г. той е намалял и при жени, и при мъже в сравнение с проучване от 1989 г. (Hopkins et al., 2012). Резултатите сочат, че FRAX е сигурен инструмент за клиницистите за предсказване на честотата на фрактурите при жени и мъже (Fraser et al., 2011; Siris et al., 2014). Методът кореспондира с дензитометричната оценка (Leslie et al., 2012). Въвеждането на системата улеснява оценката на фрактурния риск (Kanis et al., 2011). На базата на изследване на 1 183 663 жени и 1 174 232 мъже на възраст от 30 до 85 години в Англия и Уелс е проведено проучване за валидиране на алгоритмите за оценка на риска от фрактури за 10-годишен период (QFractureScores). В проучения контингент са установени 24 350 остеопоротични фрактури при жени и 7934 при мъже. На базата на това проучване се заключава, че е възможно при първичната помощ да се разграничи високорисковият контингент, който ще се нуждае от по-нататъшно обгрижване (Hippisley-Cox and Coupland, 2009). Друго проучване сред 677 мъже и жени с диагностицирана остеопороза също показва, че наличието на прешленни фрактури е резултат от увеличен фрактурен риск

(Jalava et al., 2003). Подобно е и изследването на Hamel и сътр. (2005). Голямо проучване от 1990 г. с данни от много страни установява 1,31 милиона нови фрактури в шийката на бедрената кост и определя морбидитета, промененото качество на живот на засегнатите и леталитета (Tosteson et al., 2001; Johnell and Kanis 2004). Швеция заема особено място в тази насока и са провеждани множество проучвания по темата. През 1996 г. хоспитализираните там жени и мъже над 50-годишна възраст с фрактура на бедрената шийка са 5400, броят на наложилите се леглодни попада между броя на хоспитализациите при болни с исхемична болест на сърцето и тези с мозъчен инсулт (Johnell et al. 2005). Същият колектив публикува и проучвания за изследвания върху 2847 пациенти с фрактури, диагностицирани в рентгеново отделение в Малмьо, и стигат до сходни заключения, а и други колективи също (Kanis et al. 2000; Johnell et al., 2004; Kushida et al., 2004; Kanis et al., 2005). Качеството на живот при болните с остеопороза е сравнявано с това при други с хронични заболявания (Sawka et al., 2005). В оценката на риска се взимат предвид и много други рискови фактори, като възраст, предиспозиция за фрактури, фамилна обремененост, злоупотреба с алкохол, продължително прилагане на лечение с кортикостероидни препарати (например при ревматоиден артрит и други заболявания) (Kanis et al., 2005). Европейската фондация за остеопороза и костни заболявания публикува платформа с препоръки, които могат да се използват и на национално ниво (Kanis et al., 2008; Kanis and Compston 2008). Ролята на злоупотребата с алкохол е отбелязана и в други проучвания (Kanis et al., 2005). Друг рисков фактор е и тютюнопушенето. Проучване на базата на 59 232 жени и мъже от групите на различни други изследвания – EVOS/EPOS, DOES, CaMos, както и такива от Шефилд, Ротердам, Куопио, Хирошима и Гьотеборг доказват връзката с развитието на остеопороза на базата на определяне на костната плътност (Kanis et al., 2005). В литературата от-

криваме данни и от други проучвания по темата (Oleksik et al., 2000; Orwoll et al., 2006; Vokes et al., 2006; Kanis and Compston, 2008; Szulc et al., 2008; Gregson et al., 2014). Предлагани са различни методи, които да улеснят оценката на вероятността от нови прешленни фрактури при жени с постменопаузална остеопороза (Krege et al., 2006). Намаляването на телесната маса на пациентките по време на менопауза също има отношение към прешленните фрактури (De Laet et al., 2005; Siminoski et al., 2006).

При възрастни жени захарният диабет или фрактури в областта на глезена не увеличават риска от големи остеопоротични фрактури (Pritchard et al., 2012). По литературни данни за риска от фрактура на шийката на бедрената кост е от голямо значение и излагането на слънчевата светлина. Съчетаването на клинични рискови фактори за развитие на остеопорозни фрактури с измерване на костната плътност при пациентите подобрява както ефективността, така и цената на лечението (De Laet et al., 2005; Nevitt et al., 2005).

Така или иначе появата на остеопороза при жени в менопаузата води до редица физически, психически и икономически последици (Klibanski et al., 2001).

1.4. Терапия – икономическа и социална ефективност

Икономическата оценка на последиците от остеопорозата е широко дискутирана тема, макар че няма единство в методологията, която за в бъдеще следва да бъде уточнена (Johannesson and Jonsson, 1993; Zethraeus, Ben Sedrine et al. 2002; Zethraeus, Borgstrom et al. 2007). Голяма част от проучванията коментират резултатите от прилагано лечение, ефекта на различни медикаменти и оценката на съотношението цена/ефективност (Johannesson and Jonsson, 1993; Wasnich and Miller, 2000;

Tosteson et al., 2001; Segui-Gomez et al., 2002; Willis, 2002; Waldegger et al., 2003; Anderson et al., 2004; Clowes et al., 2004; Johnell et al., 2004; Kanis et al., 2004; Otomo et al., 2004; Seibel et al., 2004; Kanis et al., 2005; Kanis et al., 2005; Borgstrom et al., 2006; Strom et al., 2007; Beck et al., 2008; Bouxsein and Delmas, 2008; Recker et al., 2008; Zethraeus et al., 2008; Recker et al., 2009; Strom et al., 2009; Poole and Compston, 2012; Cosman, 2014). Едно проспективно проучване върху стойността на лечението и качеството на живот коментира прешленните фрактури и тези в областта на радиуса за едногодишен период и заключава логично, че вертебралните фрактури по-често водят до хоспитализация, по-висока стойност на лечението и намаляване на качеството на живот (Borgstrom et al., 2006). Правени са много изследвания и за ролята на естрогенните хормони за превенцията на хроничните заболявания при жени след менопауза, но резултатите все още не са сигурни. Конюгираният конски естроген намалява риска от фрактури на шийката на бедрената кост, но увеличава риска от мозъчни инсулти и не би следвало да се използва като превантивна мярка (Anderson et al., 2004). Друго проучване сочи, че при жени в менопауза, които приемат естрогени препарати, честотата на коронарната болест е по-ниска (Hulley et al., 1998). Makita и сътр. проучват ефекта от лечението с два вида гонадотропин стимулиращ хормон върху костната плътност на лумбални прешлени и показват, че след шестмесечно лечение серумната концентрация на калция се повишава и се връща на изходните нива 12 месеца след спиране на третирането (Makita et al., 2005). McCloskey и сътр. посочват при кои групи пациенти има отговор от лечение с бисфосфонати (McCloskey et al., 2009). Освен гонадните полови стероиди хиперпаратиреозидизмът и дефицитът на витамин D също играят роля при загубата на костна маса (Binkley, Krueger et al., 2004; Holick, 2005; Holick et al., 2005; Compston, 2009; Clarke and Khosla, 2010). Javaid и сътр. показват, че прибавянето на витамин D при бремен-

ни намалява риска от остеопоротични фрактури в тяхното потомство, проследявано до деветгодишна възраст (Javaid et al., 2006). Прилагане на екзогенен паратиреоиден хормон също е показано при определени индикации за намаляване на фрактурния риск при менопаузални жени (Lundkvist et al., 2006). Ралоксифен е едно от средствата, което може да бъде ефективно при продължително лечение (Oleksik et al., 2000; Clowes et al., 2004). Комбинацията от анаболни препарати и антирезорбтивни агенти има потенциал да подобри костната плътност повече, отколкото когато се прилага монотерапия (Cosman, 2014). Проучване на Kaiser Foundation Health Plan в четири центъра в Северна Калифорния при 17 290 жени над 45-годишна възраст показва в какви случаи да стартира лечение на остеопорозата с хормоналнозаместителна терапия, алендронат, етидронат, ралоксифен или калцитонин. Логично освен определянето на костна плътност и други фактори, като възраст, наличието на предходна фрактура, лечение с кортизонови препарати и преценка на лекарите са предпоставка за започване на лечението (Pressman et al., 2001).

Не всички антирезорбтивни средства индуцират увеличение на костната плътност или намаляване на данните от лабораторната констелация за наличието на фрактурен риск. Прилагането им не може да намали честотата на фрактурите (Hochberg et al., 2002).

Не съществуват доказателства, че бета-блокери оказват влияние върху остеобластните бета-адренорецептори във връзка с фрактурния риск (Reid et al., 2005). Проучване на Rossouw и сътр. показва, че при комбинирането на естроген и прогестин при здрави жени в менопауза рисковете за здравето надхвърлят ползите (Rossouw et al., 2002).

1.5. Методи за оценяване степента на остеопорозата

Класически и осъвременени рентгенови методи

С развитието на образната диагностика и клиничната медицина редица модалности са използвани и се използват днес за обективизиране на костните промени при остеопороза (Cheong et al., 2008). От класическите методи интерес представлява методът на Сингх, който се базира на промените, настъпващи в структурата на шийката на бедрената кост (Дянков, 1990). Методът, оригинален за времето си, е описателен и трудно възпроизводим и е изоставен, макар че съвременните информационни технологии биха могли да възродят използването му при стадиране (Klatte et al., 2015). Метакарпалната морфометрия е един от историческите методи, който в медицинската практика е заменен със съвременните технологии за определяне на костната плътност (Дянков, 1990). Актуализирана чрез модерната компютърна техника обаче, метакарпалната морфометрия може да намери място в съвременната диагностика, например при прогнозата при болни с ревматоиден артрит (Adams, 2010). Deу и сътр. определят метакарпалния кортикален индекс чрез полуавтоматизирана метакарпална морфометрия, за да покажат съпоставимостта с други методи на периферна остеодензитометрия (Deу et al., 2000). Друг интересен с изобретателността си също исторически метод за оценка на фрактурния риск на шийката на бедрената кост на база на геометрията при рентгенографското изобразяване на фемура и резултати от прилагането му е описан през 1993 г. от Faulkner и сътр. (1993). Описани са и полуколичествени методи (Genant et al., 1993; Боянов, 2006; Боянов, 2007). При остеопороза загубата на костно вещество в спонгиозата и компактата е различно. Рентгенографското изследване има своето място във визуализацията на остеопоротичните изменения (Anil et al., 2010). Конвенционалната рентгенография все пак е по-малко чувствителна за визуализация на остеопорозата. За да бъде разпозната остеопорозата

розата, трябва да бъде загубена 30% от костната маса (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Дянков, 1990; Vonnick, 2013). Остеопоротичните промени водят до стрираност във вида на прешлените. Те могат да добият моноили биконкавна форма. Подчертават се контурите на костите (Дянков, 1990). При тръбестите кости с остеопороза намалява поглъщането на лъчите в областта на метафизите. При тях резорбтивните явления могат да се различат в три локализации: субендоостално, интракортикално и субпериостално (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Дянков, 1990; Vonnick, 2013). В предходните години е практикувана директно увеличената рентгенография и е използвана морфометрия (Дянков, 1990). Рентгенографска абсорбциометрия в миналото е прилагана посредством дензитометрично изследване на рентгеновите филми. С възрастта наслагването на микрофисури и микрофрактурни в костната тъкан, създава предпоставки за висок фрактурен риск (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Vonnick, 2013). Изследванията върху микроструктурните промени в костта не изобилстват в литературата. Едни от малкото са на колектив, начело с Monique Arlot, ревматолог в университетската болница в Лион, който провежда изследване на микроструктурата на костната тъкан от втори лумбален прешлен чрез хистологични и микрокомпютърни томографски способности. Авторите заключават, че с възрастта съотношението костен обем/общ обем на костта намалява (Arlot et al., 2008; Arlot et al., 2008).

Двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)

Международното дружество по клинична дензитометрия (ISCD) е разработило своите становища за двойноенергийната дензитометрия (DXA), както и за другите технологии, които не са базирани на (DXA), които осъвременява периодично. (Engelke, Adams et al., 2008; ISCD, 2015; ISCD, 2019). Що се касае до периферната двойноенергийна абсорбциометрия, съществуват препоръки как и кога да бъде прилагана, как

да се поддържа качеството за осигуряване на ефективността на метода (Hans et al., 2008).

Двойноенергийната абсорбциометрия е утвърдена като златен стандарт за диагностика и мониториране на промените в лумбалния сегмент на гръбначния стълб, бедрената шийка и радиуса чрез представянето на T-score (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Дянков, 1990; ISCD, 2015; ISCD, 2019). По критериите на Световната здравна организация стойностите на костната плътност се класифицират като нормални за дадената възраст, остеопения или остепороза (Lewiecki, 2005; Shepherd et al., 2015).

Едноенергийната рентгенова абсорбциометрия се базира на феномена, че К-слоя на филм филтрира рентгенови лъчи. Използва се единствено при изследването на лъчевата и петната кост (радиус и калканеус). Зоната на интерес се поставя в тъканноеквивалентна среда за осигуряване на хомогенност при субтракцията на образа за изчисляване на костната плътност. Минералното костно съдържание се изчислява в грамове на cm^2 . Времето на скениране е относително кратко и може да се проведе с мобилна апаратура (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Vonnick, 2013).

Ултразвуков метод

През 90-те години на XX в. се публикуват множество съобщения върху приложението на ултразвуковата диагностика (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Langton et al., 1990; Langton et al., 1997; Langton et al., 1997; Langton and Langton, 1997). Методът се определя като директно контактно измерване на скоростта на разпространение на ултразвуковите вълни и тяхното отслабване в областта на костите – (contact ultrasonic bone analyser – CUBA). При CUBA метода са правени и ин витро проучвания и определяне скоростта на ултразвук в кортекса на костта (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Njeh and Langton, 1997; Orwoll et al., 2006). Компенсирането на меките тъкани се осъществява чрез ултразвукова пулс-ехо

техника (Langton et al., 1990). Калибрирането на ултразвуковата костна денситометрия е трудно възпроизводимо (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Langton and Langton, 1997). Липсата на йонизиращо лъчение при ултразвуковото изследване кара някои изследователи да използват метода в детската възраст, още повече че апаратурата е преносима (Baroncelli, 2008). В отделни проучвания резултатите са сравнени с тези от двойноенергийната абсорбциометрия. Отчита се, че ултразвуковото изследване отразява структурата на костта и може да допълва рентгеновите методи за определяне на костната плътност (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Mughal et al., 1996; Mughal et al., 1997). Разгледани са и методологичните проблеми, технологичните варианти на количественото ултразвуково изследване на периферни костни структури – калканеус, фаланги и тибия, в опитите да бъдат натрупани данни за оценка на костния растеж при децата (Baroncelli, 2008). Голямо проучване на Lin и сътр. върху 16 862 индивиди заключава все пак, че ролята на ултразвуковото изследване за прогнозиране на фрактурния риск се нуждае от допълнителни проучвания (Lin et al., 2001).

Количествена компютърна томография

Сред не-DXA-методите, намерили място в становищата на Международното дружество по клинична денситометрия, е и количествената компютърна томография, която предлага методики за определяне на костната плътност на гръбначния стълб, бедрената кост, костите на предмишница и тибията. В становищата на ISCD са посочени рационалните моменти и спорните страни на прилагането и необходимостта от по-нататъшни изследвания в областта. Все още методът има повече стойност в научните изследвания и до момента не е навлязъл в клиничната практика (Engelke et al. 2008; Lang, 2010; Engelke et al. 2015). В становището на Международното дружество по клинична денситометрия от

2015 и 2019 г. се отчита технологичното развитие на метода, прави се статистическа обработка и оценка на постигнатите параметри и се отчита също така, че все още е рано за препоръчване на широкото му клинично приложение (Engelke et al., 2015; Zysset et al., 2015). Интересен е фактът, че една от първите разработки за прилагането на количествената компютърна томография за определяне на костната плътност се дискутира още в дисертационния труд „Компютъртомографска дензитометрия” на С. Табаков през 1988 г. в Пловдив. Днес проф. Табаков оглавява Катедрата по медицинска техника и физика към Кралския колеж в Лондон и е избран за Президент на Международната организация по медицинска физика (IOMP) и вицепрезидент на Международния съюз на физическите и инженерни науки в медицината (IUPESM). Определянето на костната плътност с компютърна томография има предимството, че трабекуларният компонент на костта може да бъде идентифициран. Акуратна калибрация на апаратурата е необходима за осъществяване на коректни измервания. Има възможност за маркиране на зоната на интерес в костта и определяне на средните хаунсфийлдови единици там. При двойноенергийната компютърна томография се провеждат две скенирания с различно напрежение на анодния ток (kW). Точността на измерването е висока, а резултатът би могъл да бъде преизчислен в количество хидроксипатит (в милиграми) в единица обем (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Bonnick, 2013). Съвременните усъвършенствания на технологиите позволяват триизмерно представяне на тазобедрената става. Макар количествената компютърна томография да е много точна, методът има редица ограничения. Такива могат да бъдат артефакти. Нужно е прецизно скениране и на калибриращи фантоми. Най-същественото ограничение на количествената компютърна томография е по-високата доза йонизираща радиация и по-високата цена в сравнение с DXA. Поради това DXA е метод на избор в клиничната практика (Bonnick, 2013).

Магнитнорезонансна образна диагностика

Магнитнорезонансната диагностика понастоящем не попада сред методите за оценка на остеопорозата и едва ли в бъдеще ще навлезе с такава цел в практиката поради невъзможността да изобразява и измерва хидроксикалциев апатит, високата си цена и голямата времеемкост. Но има проучвания за възможностите за косвено характеризиране на микроструктурата на костта (Laib et al., 2002; Newitt et al., 2002).

Магнитнорезонансната диагностика остава възлов метод при оценка на прешленното тяло, при обем заемащи процеси в гръбначния стълб и при визуализация на отока на костния мозък. Характеристиката на магнитнорезонансния сигнал може да способства за разграничаване на фрактури с неопластичен произход от остеопоротичните. Често остеопоротични фрактури и такива от друг произход могат да протекат едновременно, затова са възможни и фалшивопозитивни, и фалшивонегативни резултати (Ross, 2015; Taylor, 2010).

Нуклеарномедицински методи

Нуклеарномедицински методи също са прилагани за денситометрична оценка. Еднофотонната абсорбциометрия е въведена през 60-те години. Използва се изотопът I^{125} , който притежава период на полуразпад 60 дни. Отчитането става с детектори, базирани на натриев йодид. Неголемият интензитет на фотонния поток определя използването му за периферния скелет – костите на предмишница и калканеуса. Времето за скениране е дълго. Ефектът от различната мускулна маса се елиминира, като се поставя крайникът във вода. Двойнофотонната нуклеарномеди-

цинска абсорбциометрия е разработена да преодолее ограниченията на еднофотонната, които се дължат на различното количество на меките тъкани около костите. Фотоните с различна енергия се резорбират различно от костите и меките тъкани. Принципът на скениране е сходен с еднофотонната. Методът дава възможност за оценка на прешлените, проксималния фемур и общото телесно костно съдържание, без да се влияе от костномозъчните масти при относително ниска йонизираща радиация. Все пак методът е много скъп и много времеемък (Дянков, 1990; Боянов, 2006; Боянов, 2007).

1.6. Биомеханика на гръбначния стълб

Важно значение за интерпретиране на установените с DXA и MRI находки на лумбалния отдел на гръбначния стълб имат концепциите за биомеханиката му (Nordin et al., 2012).

Лумбалният отдел на гръбначния стълб е един от най-натоварените му сегменти, поради което лумбалгиите с “механична” етиология са изключително чести.

Концепция за *двигателния сегмент*: най-малката функционална единица на гръбначния стълб, включваща 2 или 3 съседни прешлена и свързващите ги диск, лигаменти, стави и ставни капсули (Nordin et al., 2012).

Концепция за *двуколонната структура на гръбначния стълб* и неговата клинична значимост: Биомеханично гръбначният стълб е изграден от 2 функционални колони, разграничени от коронарната равнина, минаваща непосредствено зад задния надлъжен лигамент. Спиналната

патология (фрактури, остеохондрози и т.н.) е различна за предната и задната част на двигателните сегменти и съответно вертебралните колони (Nordin et al., 2012).

Концепция за *спинална стабилност*: Способността на гръбначния стълб при физиологични натоварвания да поддържа структурата и функцията си без болка, неврологичен дефицит, пластични деформации и последващи остатъчни нарушения. Фактори за спинална стабилност: нормална морфология и здравина на прешлените, междупрешленните дискове и лигаментите; конгруентност на интервертебралните стави и здравина на ставните капсули; сила и тонус на спиналната мускулатура. Всички те определят нормалната еластичност и структура на гръбначния стълб, както и хомеостатичната му способност да си възстановява нормалната форма след спиране влиянието на външни въздействия във физиологични граници (Nordin et al., 2012).

Концепция за *възрастово зависима лумбална нестабилност*: с възрастта и намалението на половите хормони прешлените, междупрешленните дискове, лигаментите, ставните хрущяли и капсули и мускулите стареят, дехидратират се и губят здравина, еластичност, сила, форма, тонус, дължина и конгруентност (Nordin et al., 2012). Адаптирайки се към промените, гръбначният стълб се ремоделира, но с възрастта компенсаторните му възможности се изчерпват. Развиват се дисфункция, нарушена статика и прогресивно нараства лумбалната нестабилност. Създават се условия за системен хроничен микротравматизъм, водещ до бързо еволюиране на дегенеративната лумбална патология и low back pain. Развива се *circulus vicious*. Едно от най-честите заболявания на жените в

менопаузата е хроничната лумбалгия (low back pain). Тя се свързва с дегенеративна патология: дископатии, остеофити на прешлените и остеоартроза на интервертебралните стави. Причините за това са стареенето и отслабването на съединителната тъкан и мускулатурата, отключващи нестабилност на торакалния и лумбалния отдел на гръбначния стълб (Nordin et al., 2012; Калевски и сътр., 2013).

1.7. Дегенеративни изменения в гръбначния стълб и денситометрия

Болките в лумбалната област при повечето жени в менопауза се свързват с дегенеративна патология:

- остеохондроза (дископатии, остеофити на прешлените)
- спондилоартроза (изменения на интервертебралните стави).

Причините за това са стареенето и отслабването на здравината на съединителната тъкан и мускулатурата. Това отключва нестабилност предимно в торакалния и лумбалния сегмент на гръбначния стълб. Структурните промени също могат да променят резултатите от BMD измерванията. Остеохондрозните и склеротичните изменения по ставните фасетки могат да предизвикат увеличаване на BMD, когато се измерват в AP или PA проекции.

Ефектът, оказван от остеофитите върху BMD, е описан през 1982 г. от Krohn и сътр., които наблюдават, че остеофитите предизвикват статистически значимо повишаване в BMD измерванията в AP проекция на гръбначния стълб в сравнение с контролни групи без остеофити. В поскорошно проучване Rand и сътр. (1997) оценяват група от 144 жени в постменопауза на възраст 40-84 години, средна възраст 63.3 години, за наличие на остеофити, сколиоза, и аортни калцификати. Изследваните жени са клинично здрави и насочени за изследване на BMD поради съм-

нение за постменопаузна остеопороза. Проучването установява, че вероятността за дегенеративни промени в гръбначния стълб на жени под 50 години е под 10%. В групата от 55-годишни жени вероятността се покачва до 40%, а при 70-годишните жени – до 85%. От изброените дегенеративни промени значимо повишаване в BMD корелира с наличието на остеофити. Разлика в повишаването му, причинено от наличието на остеофити, варира от 9.5% в L4 до 13.9% в L1. Cann и сътр. (1983) също доказват повишаване в BMD с 11% от наличието на остеофити в гръбначния стълб.

Склеротичните промени на фасетните стави притежават значителен ефект в измерванията на BMD в AP или PA проекции. Drinka и сътр. (1992) изследват с DXA 113 възрастни мъже с проведени рентгенографии на гръбначния стълб в AP и латерални проекции. Скалата за оценка на склеротичните промени по фасетните стави е от 0 – без склеротични промени, до 3 – изразени склеротични промени. Степен 1 склеротични промени нямат значим ефект върху BMD, докато степен 2 и 3 повишават BMD в прешлените, където се установяват.

Аортните вкалцявания потенциално също могат да имат ефект върху BMD, когато се измерва в AP или PA проекции на гръбначния стълб заради рентгеновия лъч, който отчита и калциевите отлагания в аортната стена при преминаването му през тялото в лицева и профилна графия. Затова е полезно да се има предвид колко често се срещат тези изменения в общата популация. Ефектът на аортните вкалцявания не е сигнификантен за повишаването на BMD, но въпреки това се среща в 24.3% от всички 144 постменопаузни жени в серията на Rand и сътр. (1997). В проучване за аортни вкалцявания при 200 жени на възраст над 50 години Fuye и сътр. (1992) забелязват, че има зависимост между аортните калцификати и измерванията на BMD в PA проекция на гръбначния стълб.

1.8. Хемангиоми

Вертебралните хемангиоми са най-честите доброкачествени обем заемащи процеси. За съжаление, до момента тяхната епидемиология и клинично проявление не са все още достатъчно добре дефинирани и проучени (Rasool et al., 2015). При жените в менопаузалния преход хемангиомите са често установявана патология на лумбалния отдел на гръбначния стълб и над определен размер те биха могли да водят до влошаване на костната плътност на прешлена, в който се разполагат.

В наше пилотно епидемиологично проучване бе установено, че при 36% от пациентките се наблюдават един или повече хемангиоми в лумбалните прешлени, като в 74% те бяха 2 или повече. В 88% от засегнатите размерът на хемангиомите бе под 10 mm, а в 22% – над 10 mm (Сиракова и сътр., 2018; Sirakova, 2019). Тези резултати дадоха основание за провеждане на едно задълбочено проучване на литературните данни, публикувани до момента, за това дали, до колко и по какъв начин вертебралните хемангиоми (както типични, така и атипични) повлияват BMD на прешлена, в който са локализирани (Rosen et al., 2013; Slon et al., 2016).

Вертебралните хемангиоми са доброкачествени съдови тумори. Туморните кръвоносни съдове навлизат в медуларната кухина между костните трабекули на прешлена, изпълвайки костномозъчното пространство и водейки до вторична резорбция на костната маса (Fechner et al., 1993; Alexander et al., 2010; Castel et al., 1999). Докато повечето трабекуларни костни гредички атрофират, по-малка част от тях задебеляват и склерозират, вероятно поемайки по-голямо гравитационно натоварване (Fox et al., 1993). Счита се, че тези носещи трабекули предотвратяват фрактура или колапс на тялото на прешлена, като поддържат способността му да издържа на аксиалното натоварване. Задебелените трабекули се визуа-

лизируют като зони с повишена рентгенова плътност при компютърна томография – “polka-dot” (Persaud et al., 2008).

По литературни данни на базата на аутопсионни проучвания честотата на вертебралните хемангиоми сред населението е около 10.7% (Schmorl et al., 1971). Тези данни обаче вероятно са фалшиво негативни, тъй като са базирани основно на аутопсионни данни, докато модерните образни методи могат да разграничат дори изключително малки по размер лезии. Вертебралните хемангиоми засягат по-често жени, отколкото мъже, а с напредване на възрастта се увеличава заболяемостта (Schmorl et al., 1971). Предилекционни места за вертебралните хемангиоми са лумбалният и торакалният отдел на гръбначния стълб. Slon et al. (2016) в свое проучване установяват, че средните по големина вертебрални хемангиоми значително се асоциират с остеопороза ($\chi^2 = 6.695$, $P = 0.010$).

Болков синдром или неврологични симптоми от вертебрални хемангиоми се наблюдават относително рядко – в около 1% до 2% от случаите (Alexander et al., 2010; Aich et al., 2010; Pastushyn et al., 1998). Разрастването на вертебралните хемангиоми и промяната в съдовото русло, причинени от лезията, могат да доведат до различни по тежест симптоми. Приема се, че неврологичните симптоми се дължат на експанзия от прешленното тяло към спиналния канал; нарастване на хемангиома към епидуралното пространство; компресионна фрактура на тялото на прешлена; кървене в епидуралното пространство; исхемия на гръбначния мозък или абнормно променени кръвоносни съдове, кръвоснабдяващи или дрениращи тумора (Chen et al., 2007; Schrock et al., 2011; Slon et al., 2016).

По-голямата част от вертебралните хемангиоми са асимптомно протичащи лезии с отличителни черти при провеждане на образно изследване (типични вертебрални хемангиоми): подчертани вертикални трабекули на рентгенография и компютърна томография и хиперинтенсни на T1- и T2-weighted секвенции на магнитнорезонансна томография (Gaudino et al.,

2015; Laredo et al., 1986; Ross et al., 2015; Ross et al., 1987). Тези характеристики представят хистологичната структура на вертебралните хемангиоми и са отражение на количеството адипоцити, кръвоносни съдове и интерстициален едем (Baudrez et al., 2001). От друга страна, вертебралните хемангиоми могат и да не се представят с тази характерна образна находка, когато притежават по-богат съдов компонент, отколкото мастна тъкан около съдовете (атипични вертебрални хемангиоми). Диагностиката на атипичните и агресивните вертебрални хемангиоми не винаги е лесна, независимо от използваната образна методика, тъй като често наподобяват първични костни тумори или метастази (Gaudino et al., 2015).

Компютърната томография с контрастно усилване би могла да улесни отграничаването на кавернозните от капилярните вертебрални хемангиоми (Persaud et al., 2008).

1.9. Класификация на мастна дегенерация на костния мозък по Modic

Един от нерешените проблеми при възрастните хора, изследвани с MRI, е нетипичната клинична картина от различните възможни и често съчетаващи се костни метаболитни страдания с лумбална локализация. (Modic I, Modic II, Modic III; вкалцявания на надлъжните лигаменти; остеофити; дископатии; хемангиоми; първични и вторични костни тумори; и др.) (Anil et al., 2010; Fardon et al., 2014; Fechner et al., 1993; Rosen et al., 2013; Schmorl et al., 1971).

Modic класификацията описва дегенеративни промени (оток, мастна трансформация на червения костен мозък и остеосклероза), ангажиращи вертебралните пластинки и съответните прешленни тела по данни от MRI. При Modic тип I дегенеративните промени се изобразяват с понисък сигнална интензитет на T1WI и по-висок на T2WI в сравнение с

интактните околни структури, отразявайки в по-значителна степен костномозъчен едем и в по-малка степен евентуално възпалителни промени, които могат да бъдат хронични или остри. Често клинично се извяват с болка в лумбалната област.

При мастна дегенерация Modic тип II промените се изобразяват с висок сигнална интензитет на T1WI и с изо- до висок интензитет на T2WI, отразявайки заместването на червения костен мозък от мастна тъкан.

Modic тип III дегенеративните промени се изобразяват с нисък сигнална интензитет на T1WI и нисък на T2WI поради относително високото съдържание на калций, респективно настъпилата реактивна склероза (Modic et al., 1988; Modic et al., 1988).

По литературни данни честотата на дегенеративните промени по типа Modic II варира между 16% и 42%, като се наблюдават липса на хомогенност и разлики в броя на изследваните пациенти, техните пол, възраст, раса, локализация на съседните прешлени, спадане на естрогените нива след менопаузата (Arana et al., 2011; Chen et al., 2019; Ghodsi et al., 2015; Han et al., 2009; Kuisma et al., 2007; Modic et al., 1988; Xu et al., 2012; Oi et al., 2017). Овен това голяма част от проучванията разглеждат локализацията на мастна дегенерация тип Modic II на отделни лумбални нива с неясни съображения за подобно диференциране. От значение е също така и влиянието на възможностите и характеристиките на MRI апаратурата (вкл. дебелината на срезове). Всички тези фактори биха могли да окажат влияние върху крайните резултати в извадките.

В рамките на предшестващи наши пилотни епидемиологични проучвания (Sirakova et al., 2018; Сиракова и сътр, 2019) бе установено, че в 98% от случаите на пациентите, изследвани с магнитнорезонансна томография на лумбален отдел на гръбначния стълб има дегенеративна патология. При 73% от болните бе отчетено нарушение по типа Modic I, II

или III. В 70% от групата в L1-L4 бе намерен Modic II. При 62% 2 или повече лумбални прешлени са с Modic II, като при 67,2% от тях големината на лезиите е над 25%. При пациентите, при които проведохме паралелно MRI и DXA изследване, отчетохме, че колкото е по-голяма зоната Modic II, толкова по-голямо е намаляването на BMD на съответния прешлен.

Именно тези резултати от нашите пилотни епидемиологични изследвания дадоха основание за едно по-задълбочено проучване на литературата за това доколко и в каква степен лумбалните дегенеративни промени по типа Modic II повлияват костната минерална плътност на отделния прешлен, в който се разполагат. Повдигат се и въпросите колко честа е тази находка в денситометричната практика и доколко това се отразява върху изследването на лумбалните прешлени (L1-L4).

Костният мозък е един от най-големите по обем и най-метаболично активните органи в човешкото тяло, който претърпява значителни промени в хода на живота. Съдържанието му варира според анатомичната локализация, физическото състояние на индивида и възрастта. След раждането костният мозък е почти изцяло с хемопоеични функции, с изключение на епифизите и апофизите, в които се наблюдава жълт костен мозък. С напредването на възрастта червеният костен мозък се трансформира в мастен костен мозък (Griffith, 2013; Chen et al., 2018). Червеният костен мозък обичайно е изграден от 60% хемопоеични клетки и около 40% мастни клетки, докато жълтият костен мозък съдържа само около 5% хемопоеични клетки и около 95% адипоцити (Hwang and Panicek, 2007; Steiner et al. 1993).

Костният мозък формира/представява микросредата на ендооста и трабекуларната кост и по този начин се осъществява функционалната връзка кост–костен мозък, като костните структури биха могли да реагират при промени в костния мозък (Griffith et al., 2013; Perilli et al., 2015).

Намиращите се в костния мозък плурипотентни стволови клетки имат способността да се диференцират в зависимост от микрообкръжението както в хемопоеични клетки, така и в остеобласти или адипоцити (Justesen et al., 2001). Пилотни проучвания в областта на костния метаболизъм доказват, че костната загуба при сенилна остеопороза е съпроводена от значителни промени в мастното съдържимо на костния мозък и перфузията му (Blake et al., 2009; Griffith et al., 2005; Griffith et al., 2006; Griffith et al., 2009; Griffith et al., 2015; Schwartz et al., 2013). Хистологично е установена обратнопропорционална зависимост между нарастването на мастния костен мозък и намаляването на трабекуларната кост у пациенти, които развиват сенилна остеопороза (Dunnill et al., 1967). Подобно на загубата на костно вещество, промените в костния мозък при сенилната остеопороза отразяват промените, настъпващи с възрастта (De Roos et al., 1987; Feng et al., 2016). Намаляването на нивата на естрогените в пери- и постменопаузалния период, както и появата на оксидативен стрес, биха могли да доведат до диференциация на плурипотентната стволова клетка към адипоцитогенеза, вместо да се развие остеобластогенеза или хемопоеза, което се потвърждава в проучвания на редица автори (D'Ippolito et al., 2006; Fatokun et al., 2006; Fatokun et al., 2006; Justesen et al., 2001; Shouhed et al., 2005; Duque, 2008; Rosen and Klibanski 2009).

Дали обаче костният мозък активно, или пасивно участва във физиологичните и асоциираните с остеопороза промени, все още не е установено. Неясна е клиничната значимост на дегенеративните промени по типа Modic II – като рисков фактор или маркер за възраст, естрогенен дефицит, дегенеративна лумбална патология, локална или генерализирана остеопороза.

1.10. Изолирана ниска костна плътност на един прешлен от лумбалния отдел на гръбначния стълб

Един от нерешените проблеми в клиничната денситометрия е наличието на ниска изолирана костна плътност на един прешлен от лумбалния отдел на гръбначния стълб (разлика между два съседни прешлена повече от 1 SD T-score, при липса на видима абнормност, която да я обяснява). Дори и в последните препоръки на International Society of Clinical Densitometry (ISCD) – ISCD Official Positions 2019, проблемът се разглежда на ниво експертно мнение (ниво на достоверност C) (ISCD, 2019). В световната научна литература няма статистически изследвания, свързани с епидемиологията, етиологията, предиктивната стойност и клиничната значимост на този феномен. От клинична гледна точка той може да се дължи на заболяване, понижаващо костната плътност в абнормния прешлен, или на заболявания, увеличаващи костната плътност на съседните (Bonnick et al., 2013; ISCD, 2015). Проблемът се замъглява от многобройната костна метаболитна лумбална патология (Bonnick et al., 2013; Anil et al., 2010; Rosen et al., 2009).

1.11. Радиационни дози в денситометрията

Рентгеновите тръби, използвани при денситометричните устройства имат kV- и mA-характеристики, които ограничават генерирането на високи нива на радиация. Повърхностната и ефективната доза при сериите с костната денситометрия варират според скоростта и обема на скениране (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Njeh, Fuerst, 1999; Bonnick, 2013). Дозата ще се повиши при намаляване скоростта, времето на експонация и увеличаване на обема на пролъчване.

Значение има дали жената е в репродуктивна възраст и броят на направените срезове, както и дебелината им. Обикновено се извършват 3

пролъчвания с дебелина на среза 8-10 mm, поради това облъчената зона е сравнително малка и ефективната доза е по-ниска. Тоталната доза, която се поема при едно изследване, е ниска – около 6 mrem (60 μ Sv) (Боянов, 2006; Боянов, 2007; Kalender, 1992; Bushong, 1993; Bonnicks, 2013).

Рентгенографиите на лумбалния отдел на гръбначния стълб биха могли да се проведат непосредствено преди или след DXA изследването, за да се направи оценка на прешленните деформитети. Това значително ще подобри диагностичните възможности, но значимо увеличава ефективната доза за пациента. Ефективната доза при извършване на странична рентгенова снимка на гръбначен стълб е около 60-70 mrem (600-700 μ Sv). Ако се направи и такава и на торакалния отдел, ефективната доза приблизително ще се удвои (Bonnicks, 2013).

Денситометрията е техника за предимно количествено измерване. Напредъкът и подобренията в DXA технологията в комбинация с възможностите на модерните компютри доведоха до значим напредък в скоростта на получаване на изображенията.

1.12. Заключение

С развитието на компютърната томография, магнитнорезонансната томография и двойноенергийната абсорбциометрия се разкриха нови възможности за изследване на костната патология, както и на вникването в механизмите на костните метаболитни заболявания.

Установиха се случаи на ниска костна плътност на един прешлен от лумбалния сегмент на гръбначния стълб при жени, изследвани с DXA (разлика между два съседни прешлена повече от 1 SD T-score, при липса на видима абнормност, която да я обяснява). Проблемът не е научно изследван в света.

Не е установена епидемиологията на ниската костна плътност на един прешлен от лумбалния сегмент на гръбначния стълб при жени, изследвани с DXA. Не са установени етиологичните причини за понижаване на костната плътност на един изолиран прешлен от лумбалния сегмент на гръбначния стълб при жени, изследвани с DXA. Не е оценена предиктивната стойност на качествените и количествените показатели на денситометрията на лумбалния отдел на гръбначния стълб, като основание за определяне на етиологията на ниската костна плътност на един прешлен при жени, изследвани с DXA. Не е определена клиничната значимост на ниската костна плътност на един прешлен от лумбалния отдел на гръбначния стълб при жени, изследвани с DXA.

III. РАБОТНА ХИПОТЕЗА

До момента в света няма научно проучване, определящо ниска изолирана костна плътност на един прешлен от лумбален сегмент на гръбначния стълб при жени, изследвани с DXA, както и възможностите на DXA да открива прешленната патология въз основа на получените отклонения в параметрите на изследването.

При жени в менопаузален преход мастна дегенерация тип **Modic II** и хемангиоми в прешленните тела са:

- честа патология в лумбалния сегмент на гръбначния стълб
- над определени размери те понижават костната плътност на засегнатия прешлен.

При жени в менопаузалия преход изолираната ниска костна плътност на един прешлен в лумбалния одел на гръбначния стълб при липса на видима абнормност, която би могла да я обясни:

- не е рядка находка
- основни етиологични причини са най-честите лумбални тумори и метаболитна патология: хемангиоми и мастна дегенерация тип Modic II.

Причина за ниска изолирана костна плътност на един прешлен от лумбалния оддел на гръбначния стълб при жени, изследвани с DXA, е наличието или отсъствието на вертебрална патология в прешлена/съседните прешлени.

IV. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. Цел на настоящия дисертационен труд е: да се проучат епидемиологията, етиологията, предиктивната стойност и клиничната значимост на част от лумбалната патология в менопаузалния преход чрез сравнителни образни и денситометрични изследвания.

2. Задачи:

1. Да се проведе представително **епидемиологично проучване за мастна дегенерация тип Modic II** в лумбалния отдел на гръбначния стълб чрез образни изследвания.

2. Да се проведе представително **епидемиологично проучване за хемангиоми** в лумбалния отдел на гръбначния стълб чрез образни изследвания.

3. Да се проведе представително **епидемиологично проучване за установяване на разлика в BMD над 1 SD T-score** между два съседни прешлена чрез DXA без видима абнормност, която да я обяснява.

4. Да се установят чрез сравнително изследване с MRI и DXA **причините за разлика в BMD над 1 SD T-score** между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява.

5. Да се установи **влиянието на вертебралните хемангиоми с размери над 10 mm и мастна дегенерация тип Modic II с размер над 25%** (от предно-задния диаметър на вертебралния endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез) върху **T-score и BMD на засегнатите прешлени** чрез сравнително изследване с MRI и DXA.

6. Да се определят **предиктивната стойност за етиологията и клиничната значимост на ниската костна плътност на един прешлен** от лумбалния сегмент на гръбначния стълб при жени, изследвани с DXA, чрез сравнително изследване с MRI.

V. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

A. МАТЕРИАЛ

В ретроспективно и проспективно проучване бяха включени жени в менопаузалния преход след получаване на информирано съгласие, кратка анамнеза и оценка на медицинската им документация.

Бяха включени три пациентски кохорти:

- 200 жени с MRI на лумбалния отдел
- 4027 жени с DXA на лумбалните прешлени (L1-L4) и
- 51 жени и с MRI и DXA изследване на L1-L4.

Проучването се проведе от 01.10.2016 г. до 01.09.2019 г. (2 години и 11 месеца, или общо 35 месеца) в Клиниката по образна диагностика и в Отделението по клинична денситометрия на УМБАЛ “Александровска” и Отделението по образна диагностика на УМБАЛ “Св. Иван Рилски”.

Включващи критерии:

- клинично здрави жени от българската популация
- на възраст между 50 и 65 години
- BMI: 21-30 kg/m².

Исключващи критерии. Анамнестични и/или документални данни за:

- онкологични заболявания
- автоимунни заболявания
- тежки дегенеративни промени на лумбалния отдел на гръбначния стълб (сколиоза, спондилолистеза, остеохондроза)
- тежки спинални травми или фрактури на прешлени
- тежки заболявания на вътрешните органи и ЦНС, имобилизация, вторична остеопороза

- продължително лечение с медикаменти, повлияващи костната плътност.

Забележка: От групата на изследваните с MRI жени не бяха изключени такива с “хронични болки в кръста”.

Освен разделянето по методи:

- 200 жени с MRI на лумбалния отдел
- 4027 жени с DXA на лумбалните прешлени (L1-L4)
- 54 жени с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина, която би могла да я обясни), бяха обособени следните подгрупи;
 - При 45 пациентки с DXA бе установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина, която би могла да я обясни), на които е извършено последващо образно MRI изследване на L1-L4
 - 6 пациентки с MRI установени Modic II над 25% и/или хемангиоми над 10 mm на L1-L4, сравнени с последващо DXA измерване
 - 51 жени (всички пациенти) с паралелно проведени MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4)
 - 28 пациентки (22 с първоначално проведена остеодензитометрия и установена разлика над 1 SD T-score и 6 с MRI установени Modic II и хемангиоми на L1-L4, сравнени с последващо DXA измерване) с MRI установени Modic II над 25% и/или хемангиоми над 10 mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване.

Б. МЕТОДИ

Клинични

Документални, анамнестични, физикални.

Образни

Мощността на рентгеновото пролъчване при остеоденситометрия е ниска, поради което при установяване на патология, тя е сигурна. Методът притежава висока чувствителност, но ниска специфичност. Невизуализирането на патология или неустановяването на по-ниска костна плътност в променения прешлен не може да изключи наличието на заболяване.

Поради изложеното по-горе освен DXA бяха провеждани и MRI изследвания, тъй като методът е безопасен за пациентите (няма лъчево натоварване). Същевременно с това съчетанието между двата метода осигури възможно най-добро съотношение информативност/безопасност.

MRI. Изследванията на лумбалния отдел на гръбначния стълб (L1-L4) с MRI (референтен метод за диагноза на костни хемангиоми и Modic II) се проведеха с апарати GE Signa HDxt 1,5 T и 3 T Siemens Verio. Бяха проведени сагитални, аксиални и коронарни T1 и T2 секвенции. Използвани бяха и STIR секвенции – с потискане на сигналния интензитет от мастната тъкан с цел по-добрата оценка на костномозъчните промени и съответно по-добрата им диференциация спрямо склеротичните и тези на мастна трансформация. Използваните секвенции за изобразяване на изследваните пациенти се извършиха спрямо приетия стандарт за MRI на лумбален отдел – чрез срезове с дебелина 5 mm. MRI находката се оценяваше по общоприетите диагностични критерии в образната диагностика.

За диагностични критерии за мастна дегенерация тип Modic II и големината им се приеха препоръките от Canada (SPARCC) – Denmark Internatioal Spondyloarthritis working Group 2009 (Приложение № 5).

Критерият за размерите на хемангиомите (под и над 10 mm) е използван и се предлага от Barzin, M. et al., 2009.

DXA. DXA изследванията на L1-L4 (референтен метод за изследване на костната плътност) се проведеха по препоръките на ISCD 2015 с апарат Hologic Discovery A с непроменяща се рентгенова мощност на лъча. За референтна база данни се използва BMDCS Hologic.

Резултатите се анализираха по препоръките на ISCD 2015. В приложение № 4 са дадени критериите за поведение при разлика между два съседни прешлена повече от 1 SD.

Супервайзори. Всички находки, установени с MRI и DXA, се потвърждаваха от двама специалисти по образна диагностика и от двама лицензирани от ISCD лекари.

Статистически методи

За обработка на данните бе използван специализираният статистически пакет SPSS версия 23.0.

Параметрите, изследвани в извадката, са както количествени, така и качествени, което се отразява на достоверността на използваните методи.

За целите на епидемиологичното проучване с MRI на лумбален отдел на гръбначния стълб бяха разгледани 358 томографии, от които бяха анализирани 200, отговарящи на включващите и неотговарящи на изключващите критерии на проучването.

За целите на епидемиологичното проучване с DXA на лумбален сегмент на гръбначния стълб бяха анализирани DXA изследвания на 4500 жени. От тях 473 (10,51%) бяха изключени от извадката поради недобро изпълнение на денситометричното изследване, артефакти в зоната на интерес, неправилна позиция на пациента и други. От останалите 4027 при 54 пациентки (1,34%) от проведеното остеоденситометрично изследване бе намерена разлика от 1 SD между два съседни прешлена

без видима причина, която би могла да я обясни, и бяха включени в проспективната част на проучването.

На пациентките бе предложено провеждане на допълнително образно изследване (MRI) за уточняване на установените патологични изменения. 6 пациентки отказаха, а при 3 не бе възможно осъществяването на MRI поради други причини – ставно протезиране при липса на яснота на материала, от който е изработена ендопротезата, клаустрофобия, и други – при 5,55% по обективни причини не бе осъществено изследването. Къмплайънсът на пациентките за изследването с MRI бе 88,88%. На 45 пациентки бе проведено освен DXA изследване и нативен MRI на лумбалните прешлени.

След проведен MRI на лумбален отдел на гръбначния стълб и установяване на хемангиом/и с размери над 10 mm и/или Modic II с размери над 25% от предно-задния и/или вертикалния размер на прешлена 6 пациенти (къмплайънс 3%) бяха насочени за провеждане на остеодензитометрично изследване. Цел на изследването бе да се установи дали при наличие на такава патология ще се установи същата разлика от 1 SD в T-score.

За целите на статистическата обработка в някои от случаите групирахме част от пациентите.

За статистическата обработка бяха приложени различни видове анализи:

A. Дескриптивна статистика

1. Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум.

2. Честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти.

3. Графичен анализ (секторни и колонни диаграми, хистограми).

Б. Методи за проверка на хипотези

1.Непараметричен тест на Шапиро–Уилк за проверка на формата на честотните разпределения. Проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

2.Корелационен анализ или Pearson's correlation за изследване на зависимости между количествени променливи, при което зависимостта се отразява посредством коефициент на корелация, или Pearson's correlation coefficient (r) с положителен или отрицателен знак, отразяващ посоката на зависимостта.

3.Линеен регресионен анализ за изследване на зависимости между количествени променливи.

4.Хи-квадрат тест или точен тест на Фишер при изследване на зависимости между две категорични променливи.

5.Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категориални променливи се отразява посредством Phi-коефициент. При стойности, близки до 0,1, силата на зависимост е ниска, при стойности, близки до 0,3, силата на зависимост е умерена, а при стойности, близки до 0,5, силата на зависимост е висока.

6.Логистичен регресионен анализ за изследване на зависимости между категориални и количествени променливи.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато стойността на p (p-value) е по-малка от α .

Етичен подход

Всички пациенти, включени в проучването, се разглеждаха обстойно на мултидисциплинарни **клинико-образни обсъждания** от специалисти по образна диагностика, клинична денситометрия и костни метаболитни заболявания. На базата на находката от образните и денсито-

метричните изследвания, клиничните и параклиничните данни се вземаше решение за диагностичната стратегия, която се предлагаше на пациента.

Пациентите подробно се запознаваха с необходимостта и рисковете от по-нататъшните изследвания (MRI и DXA) и бяха изследвани само след подписване на **информирано съгласие**. Моделът на информирано съгласие бе консултиран от специалисти по медицинска етика и медицинско право, за да отговаря на Етичния кодекс на БЛС и на Съюза на медицинските дружества в България, правата на пациентите и етичните норми на клиничните проучвания, клетвата на Хипократ и българското медицинско законодателство. Бяха спазени принципите на доброволност, конфиденциалност, информирано съгласие след подробни разяснения и т.н. (Приложения № 1 – Декларация за информирано съгласие за извършване на измерване на костна плътност с рентгенов апарат в Отделение по клинична денситометрия и костни метаболитни заболявания към УМБАЛ “Александровска” ЕАД; Приложения № 2 – Декларация за информирано съгласие за провеждане на магнитнорезонансно образно изследване в Клиника по образна диагностика към УМБАЛ “Александровска” ЕАД; Приложения № 3 – Декларация за информирано съгласие за провеждане на магнитнорезонансно образно изследване в Отделение по образна диагностика към УМБАЛ “Св. Иван Рилски” ЕАД).

VI. РЕЗУЛТАТИ

При обработката на данните със SPSS се обособиха множество под-групи. За пълно, ясно, кратко и образно изложение систематизирахме отделните резултати в различни модули с таблично, образно и текстово представяне. Резултатите са обобщени в 55 таблици, 27 фигури, 44 изображения и 11 клинични случая.

А. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА MODIC II В ЛУМБАЛНИТЕ ПРЕШЛЕНИ НА ИЗСЛЕДВАНАТА ГРУПА

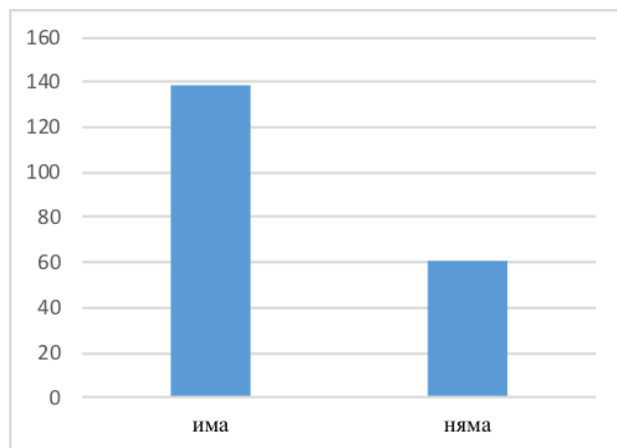
А.1. ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА

В изследваната популация ($n = 200$) се установи, че честотата на Modic II лезиите е 69% ($n = 139$) при жени между 50- и 65-годишна възраст.

Таблица 1. Брой пациенти с Modic II в лумбалните прешлени (L1-L4)

Modic II – пациенти	n	%
Има	139	69
Няма	61	31
Общо	200	100

Фиг. 1. Брой пациенти с Modic II в лумбалните прешлени (L1-L4)

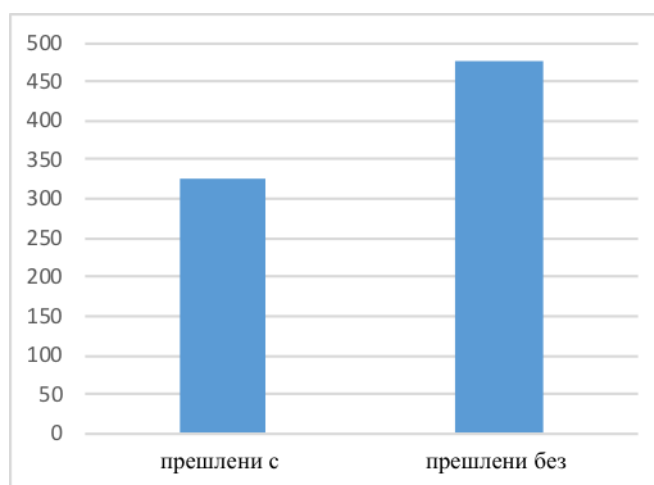


В изследваната популация (n=200) се установи, че честотата на броя засегнати от Modic II прешлени е 41% от всички 800 прешлена при жени между 50- и 65-годишна възраст.

Таблица 2. Брой лумбални прешлени (L1-L4) с Modic II

Брой прешлени (L1-L4) с Modic II	n	%
Прешлени със	325	41
Прешлени без	475	59
Общо	800	100

Фиг. 2. Брой лумбални прешлени (L1-L4) с Modic II

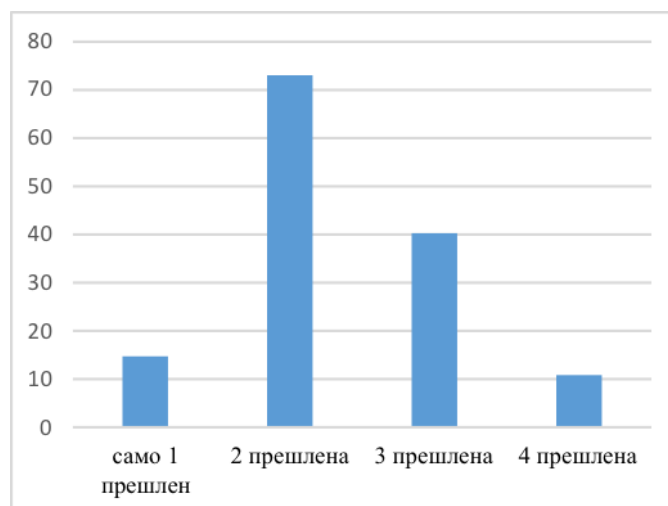


В изследваната популация жени между 50- и 65-годишна възраст (n=200) се установи, че при 69% (n=139) се наблюдава Modic II. От тях – при 11% (n=15) е засегнат само един прешлен, а при останалите 89% има засягане на повече от един прешлен с Modic II. При 52% (n=74) са засегнати само 2 прешлена, при 29% (n=40) – 3 прешлена, а при 8% (n=11) има данни за едновременно засягане и на четирите лумбални прешлена.

Таблица 3. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с Modic II при един пациент

Брой засегнати прешлени с Modic II при 1 пациент	n	%
Само 1 прешлен	15	11
2 прешлена	73	52
3 прешлена	40	29
4 прешлена	11	8
Общо	139	100

Фиг. 3. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с Modic II при един пациент

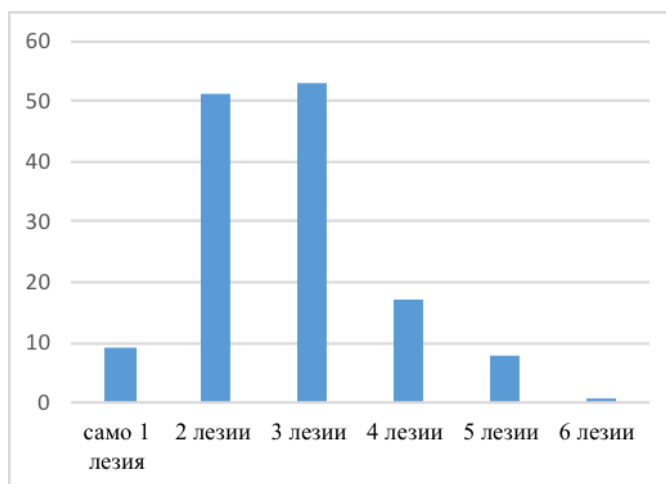


В изследваната популация жени между 50- и 65-годишна възраст (n=200) се установи, че при 69% (n=139) се наблюдава Modic II. При 7% (n=9) от пациентите с Modic II има само една лезия в лумбалните прешлени, при останалите 93% лезиите са повече от една. При 37% (n=51) от пациентите Modic II лезиите са 2, при 38% (n=53) са 3, при 12% (n=17) са 4, при 5% (n=8) са 5, а при 1% (n=1) от пациентите с Modic II лезиите в лумбалните прешлени са 6 на брой.

Таблица 4. Брой Modic II лезии в лумбалните прешлени (L1-L4) на един пациент

Брой лезии Modic II на 1 пациент	n	%
Само 1 лезия	9	7
2 лезии	51	37
3 лезии	53	38
4 лезии	17	12
5 лезии	8	5
6 лезии	1	1
Общо	139	100

Фиг. 4. Брой Modic II лезии в лумбалните прешлени (L1-L4) на един пациент



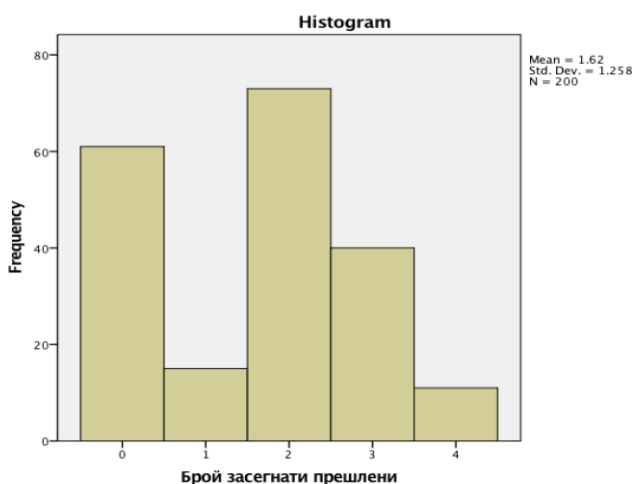
От осъществения тест на Шапиро–Уилк за изследване на нормално разпределение на количествени променливи се установи, че броят на засегнатите с Modic II прешлени и броят на Modic II лезиите в една пациентка са величини, които очаквано не съответстват на нормалното разпределение, защото $p=0,000$. Обратно на популярните представи, за да отговаря на нормалното разпределение, трябва $p > 0,05$! Най-вероятните причини за това са: липсва логична закономерност, която да го причинява, а разликите във възрастта (50-65), BMD, гено-/фенотипа и т.н. също предразполагат към случайно разпределение.

Таблица 5. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на брой Modic II лезии и брой прешлени с Modic II в изследваната група (n=200)

	Kolmogorov–Smirnov ^a			Shapiro–Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Брой засегнати прешлени	.237	200	.000	.859	200	.000
Брой лезии в 1 пациентка	.197	200	.000	.887	200	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Фиг. 5. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на величината брой засегнати прешлени от Modic II в изследваната група (n=200)



Фиг. 6. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на величината брой лезии с Modic II в изследваната популация (n=200)

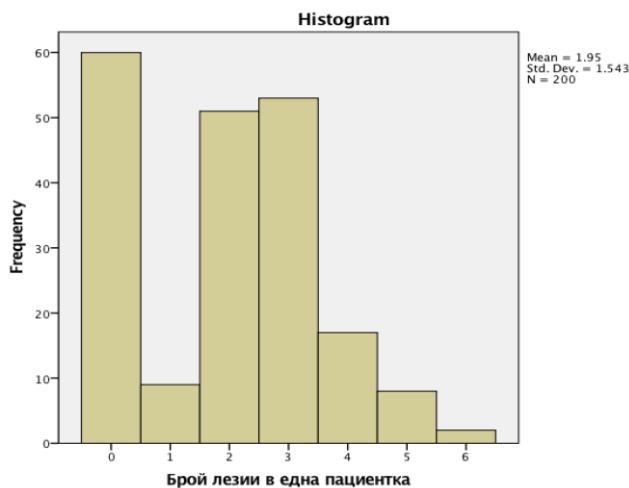


Таблица 6. Вариационен анализ на величините възраст, брой засегнати прешлени с Modic II лезии в една пациентка и брой Modic II лезии в една пациентка в изследваната популация (n=200)

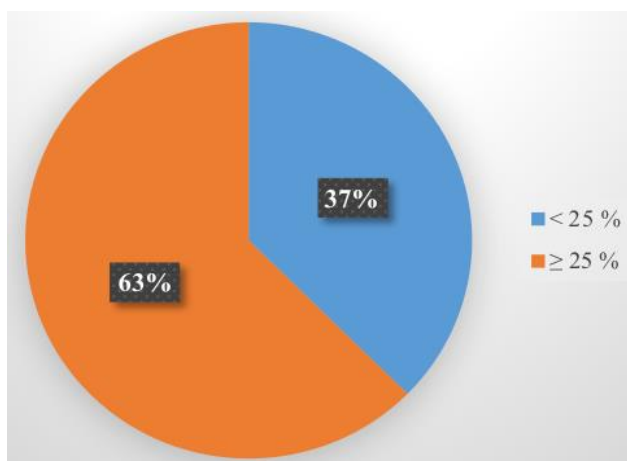
Променлива	n	Min	Max	SD	Mean
Възраст	200	50	65	5,25	57,27
Брой засегнати прешлени с Modic II лезии в една пациентка	200	0	4	1,258	1,62
Брой Modic II лезии в една пациентка	200	0	6	1,543	1,95

В изследваната популация жени между 50- и 65-годишна възраст в менопаузалния преход с Modic II (n=139) се установи, че при 37% (n=52) от пациентите големината на Modic II е под 25% от предно-задния диаметър на вертебралния endplate, прилежащ към междупрешленния диск и/или височината на лумбалния прешлен (L1-L4), а при 63% (n=87) от пациентите големината на лезията е $\geq 25\%$.

Таблица 7. Размери на Modic II лезиите < 25% или $\geq 25\%$ от предно-задния размер на endplate (кортикалната вертебрална пластинка, прилежаща към междупрешленния диск) и/или височината на лумбалния прешлен (L1-L4) на който и да е централен сагитален MRI срез

Размери на Modic II лезиите	n	%
< 25%	52	37
$\geq 25\%$	87	63
Общо	139	100

Фиг. 7. Размери на Modic II лезиите < 25% или $\geq 25\%$ от предно-задния размер на endplate и/или височината на лумбалния прешлен (L1-L4)



A.2. ПРОВЕРКА НА ХИПОТЕЗИ

От проведения корелационен анализ на Pearson за изследване на зависимости между количествените променливи възраст, брой засегнати прешлени от Modic II в една пациентка и брой лезии в една пациентка се установи статистически значима слаба корелация между възрастта и броя на засегнатите прешлени ($r = 0,289$, $p = 0,000$) и между възрастта и броя на Modic II лезиите ($r = 0,309$, $p = 0,000$). Установена бе и висока зависимост между броя на засегнатите прешлени и броя на лезиите в една пациентка ($r = 0,912$, $p = 0,000$).

Таблица 8. Корелационен анализ на Pearson за изследване на зависимости между количествените променливи възраст, брой засегнати прешлени от Modic II в една пациентка и брой лезии в една пациентка ($n=200$)

Корелационен анализ на Pearson	Брой засегнати прешлени в една пациентка	Брой лезии в една пациентка
Възраст	$r = 0,289$, $p = 0,000$	$r = 0,309$, $p = 0,000$
Брой засегнати прешлени в една пациентка		$r = 0,912$, $p = 0,000$

От проведения логистичен регресионен анализ се установи, че с всяка година от напредването на възрастта вероятността за наличие на Modic II се увеличава с 6,6%.

Таблица 9. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и наличие на Modic II ($n=200$)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и наличие на Modic II	1,066	1,006-1,128	0,029

От проведения линеен регресионен анализ се потвърждава статистически достоверната зависимост между възрастта и броя Modic II лезии в една пациентка ($p=0,000$).

Таблица 10. Линеен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и брой Modic II лезии в една пациентка (n=200)

Показатели	t	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и брой лезии в една пациентка	4,575	0,049-0,124	0,000

От проведения линеен регресионен анализ се потвърждава статистически достоверната зависимост между възрастта и броя засегнати с Modic II прешлени в една пациентка (p=0,000).

Таблица 11. Линеен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и брой засегнати с Modic II прешлени в една пациентка (n=200)

Показатели	t	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и брой засегнати прешлени в една пациентка	4,241	0,035-0,97	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически достоверно, че с всяка изминала година от напредването на възрастта с 9% се намалява вероятността размерът на Modic II лезиите да е под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (p=0,003).

Таблица 12. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и размер на Modic II лезиите под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и размер на лезиите под 25%	0,911	0,855-0,969	0,003

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически достоверно, че с всяка изминала година от напредването на възрастта с 13% се увеличава вероятността размерът на Modic II лезиите да е над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез ($p=0,000$).

Таблица 13. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и размер на Modic II лезиите над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез ($n=200$)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и размер на лезиите над 25%	1,130	1,069-1,194	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически достоверно, че увеличаването на броя на засегнатите прешлени повишава с 23% вероятността размерът на Modic II лезиите да е под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез ($p=0,003$).

Таблица 14. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на засегнатите прешлени и размера на Modic II лезиите под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез ($n=200$)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой засегнати прешлени и размер под 25%	1,232	0,954-1,593	0,003

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически достоверно, че увеличаването на броя на засегнатите прешлени от Modic II повишава 7,46 пъти вероятността размерът на Modic II лезиите да е над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез ($p=0,000$).

Таблица 15. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на засегнатите прешлени и размера на Modic II лезиите над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой засегнати прешлени и размер над 25%	7,461	4,111-13,541	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически сигнификантно, че с увеличаване на броя на Modic II лезиите 5,8 пъти се повишава вероятността размерът им да е над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез.

Таблица 16. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на Modic II лезиите и размер на Modic II лезиите над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой Modic II лезии и размер над 25%	5,823	3,5-9,687	0,000

Не се отчете статистически достоверна зависимост между броя на Modic II лезиите и големината на Modic II лезията под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез.

От проведения Хи-квадрат тест се откри статистически значима корелация между двете категориални променливи: наличие на Modic II и размер на Modic II лезиите под 25% ($\chi^2 = 30,838$, $p = 0,000$). За да се изследва силата на тази зависимост, се осъществи Phi-тест, който установи, че посочената по-горе зависимост е умерена.

Таблица 17. Хи-квадрат тест за изследване на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на Modic II и големина на Modic II лезията под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	χ^2	p-value
Зависимост между наличие на Modic II и размер под 25%	30,838	0,000

Таблица 18. Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на Modic II и големина на Modic II лезията под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез

Показатели	Phi-коэффициент	p-value
Сила на зависимост между наличие на Modic II и размер под 25%	0,393	0,000

От проведения Хи-квадрат тест се откри статистически значима корелация между двете категориални променливи наличие на Modic II и размер на Modic II лезиите над 25% ($\chi^2 = 67,575$, $p = 0,000$). За да се изследва силата на тази зависимост, се осъществи Phi-тест, който установява, че посочената по-горе зависимост е висока.

Таблица 19. Хи-квадрат тест за изследване на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на Modic II и големина на Modic II лезията над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	χ^2	p-value
Зависимост между наличие на Modic II и размер над 25%	67,575	0,000

Таблица 20. Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на Modic II и големина на Modic II лезията над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез

Показатели	Phi-коэффициент	p-value
Сила на зависимост между наличие на Modic II и размер над 25%	0,581	0,000

От проведените тестове за изследване на зависимостта и силата ѝ между наличието на Modic II и размера на Modic II лезиите под и над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез следва, че когато има наличен Modic II в лумбалния отдел (L1-L4), е умерена вероятността той да е с размер под 25% и е висока – да бъде над 25%.

Б. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ХЕМАНГИОМИТЕ В ЛУМБАЛНИТЕ ПРЕШЛЕНИ НА ИЗСЛЕДВАНАТА ГРУПА

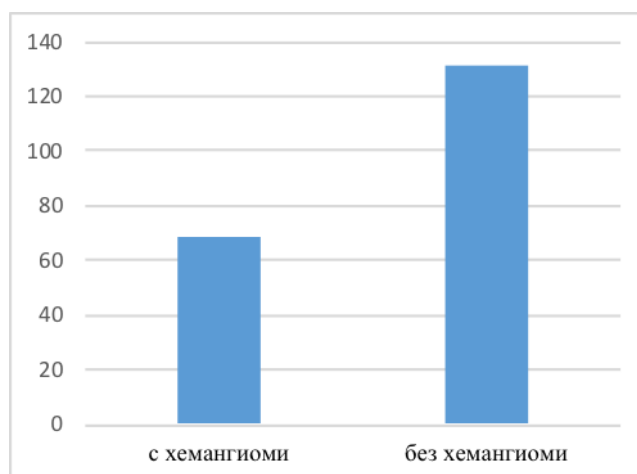
Б.1. ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА

В изследваната популация (n=200) се установи, че честотата на хемангиомите е 34% (n=69) при жени между 50- и 65-годишна възраст в менопаузалния преход.

Таблица 21. Брой пациенти с хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4)

Хемангиоми – брой пациенти	n	%
С хемангиоми	69	34
Без хемангиоми	131	66
Общо	200	100

Фиг. 8. Брой пациенти с хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4)

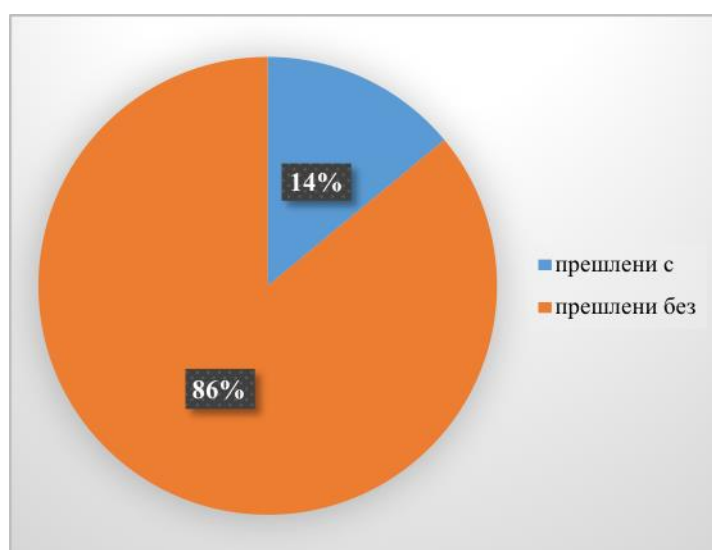


От изследваните 800 лумбални прешлена в 14% (n=112) намерихме хемангиом/и.

Таблица 22. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми

Хемангиоми – брой прешлени	n	%
Прешлени със	112	14
Прешлени без	688	86
Общо	800	100

Фиг. 9. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми

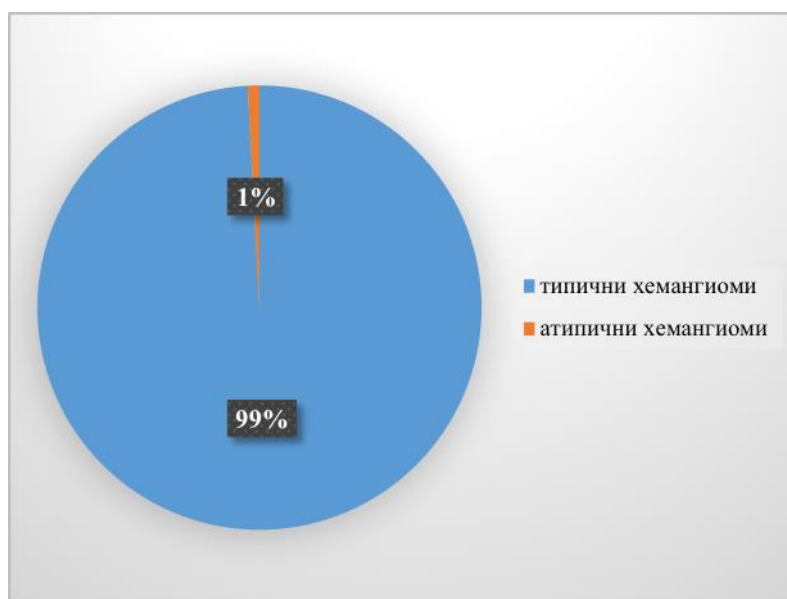


При пациентите от изследваната група се установиха общо 119 хемангиома, като 99% (n=118) отговарят на критериите за типичен, а 1 (0,84%) – за атипичен хемангиом.

Таблица 23. Видове хемангиоми от общия брой хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4)

Видове хемангиоми от общия брой хемангиоми	n	%
Типични	118	99
Атипични	1	1
Общо	119	100

Фиг. 10. Видове хемангиоми от общия брой хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4)

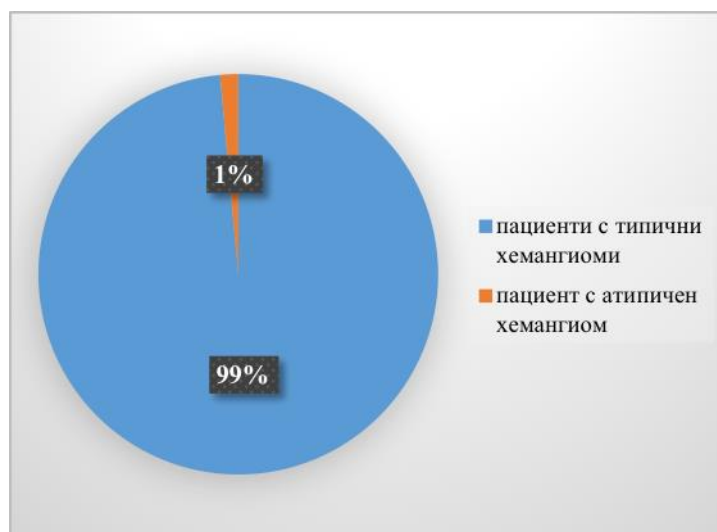


При 68 (99%) от пациентите с хемангиоми те са типични, а при един (1%) пациент хемангиомът е атипичен.

Таблица 24. Видове хемангиоми от общия брой пациенти с хемангиоми в лумбалните прешлени

Видове хемангиоми в общия брой пациенти с хемангиоми	n	%
Пациенти с типични хемангиоми	68	99
Пациенти с атипични хемангиоми	1	1
Общо	69	100

Фиг. 11. Видове хемангиоми от общия брой пациенти с хемангиоми в лумбалните прешлени

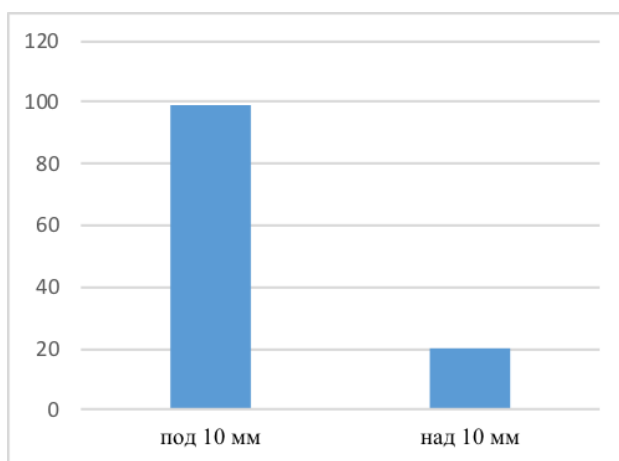


В 83% (n=99) от случаите хемангиомите са с размер под 10 mm, а при 17% (n=20) – над 10 mm.

Таблица 25. Размери на хемангиомите в лумбалните прешлени (L1-L4)

Размер на хемангиомите	n	%
Под 10 mm	99	83
Над 10 mm	20	17
Общо	119	100

Фиг. 12. Размери на хемангиомите в лумбалните прешлени (L1-L4)

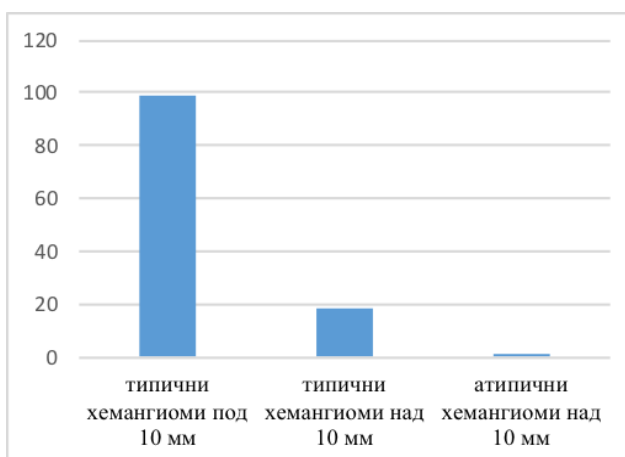


В 83% от хемангиомите видът им е типичен, а размерът под 10 mm, при 17% са типични над 10 mm, а атипичният хемангиом (1%) е с размер над 10 mm.

Таблица 26. Видове и размери на хемангиомите в лумбалните прешлени (L1-L4)

Видове хемангиоми и размер	n	%
Типични хемангиоми под 10 mm	99	83
Типични хемангиоми над 10 mm	20	17
Атипични хемангиоми под 10 mm	0	0
Атипични хемангиоми над 10 mm	1	1
Общо	119	100

Фиг. 13. Видове и размери на хемангиомите в лумбалните прешлени (L1-L4)

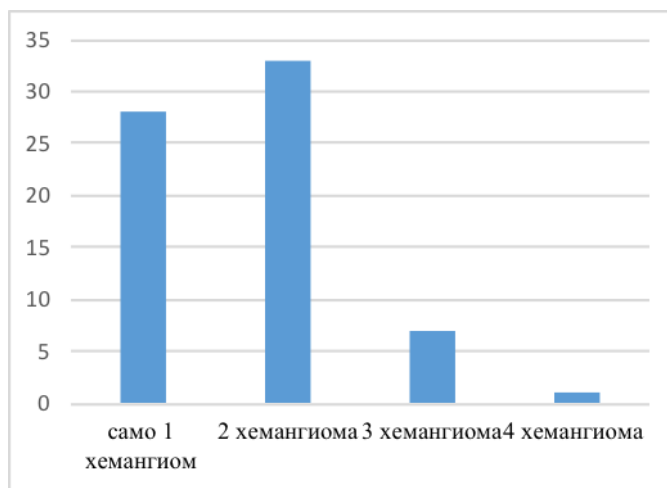


В 41% (n=28) от засегнатите пациенти хемангиомите бяха единични. В 59% (n=41) от изследваната група хемангиомите бяха множествени: при 48% (n=33) – по 2 хемангиома в един пациент, при 10% (n=7) – по 3 хемангиома, а при 1% (n=1) от жените се отчетоха по 4 хемангиома в лумбален отдел.

Таблица 27. Брой хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4) на един пациент

Брой хемангиоми в един пациент	n	%
Само 1	28	41
2 хемангиома	33	48
3 хемангиома	7	10
4 хемангиома	1	1
Общо	119	100

Фиг. 14. Брой хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4) на един пациент

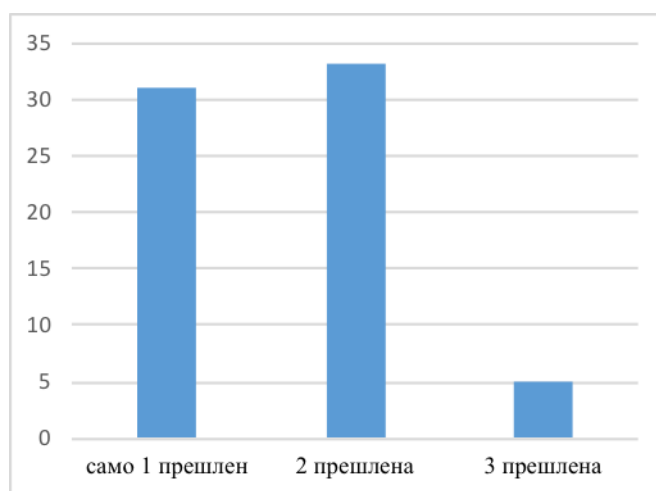


Броят на засегнатите лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми в една пациентка от изследваната група беше: при 45% от пациентките (n=31) само 1 прешлен, при 48% (n=33) – 2 прешлена, а при 7% (n=5) – 3 прешлена.

Таблица 28. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми в една пациентка

Брой засегнати прешлени в една пациентка	n	%
Само 1 прешлен	31	45
2 прешлена	33	48
3 прешлена	5	7
Общо	69	100

Фиг. 15. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми в една пациентка



В таблица 29 демонстрираме броя на засегнатите прешлени и броя на хемангиомите в една пациентка от изследваната група.

Таблица 29. Вариационен анализ на величините възраст, брой засегнати прешлени и брой хемангиоми в една пациентка (n=200)

Променлива	n	Min	Max	SD	Mean
Възраст	200	50	65	5,25	57,27
Брой засегнати прешлени с хемангиоми в една пациентка	200	0	3	0,854	0,56
Брой хемангиоми в една пациентка	200	0	4	0,919	0,6

Б.2. ПРОВЕРКА НА ХИПОТЕЗИ

При проведения логистичен регресионен анализ не бе отчетена статистически достоверна зависимост между възрастта и наличието на един или повече хемангиоми ($p=0,685$).

Таблица 30. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и наличие на хемангиом ($n=200$)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и наличие на хемангиом	0,989	0,938-1,043	0,685

От проведения корелационен анализ на Pearson не се отчете достоверна зависимост между възрастта и броя на засегнатите от хемангиоми прешлени в една пациентка, както и между възрастта и броя на хемангиоми в една пациентка.

Таблица 31. Корелационен анализ на Pearson за изследване на зависимости между количествените променливи възраст, брой засегнати прешлени с хемангиоми в една пациентка и брой хемангиоми в една пациентка ($n=200$)

Корелационен анализ на Pearson	Брой засегнати прешлени в една пациентка	Брой хемангиоми в една пациентка
Възраст	$r = 0,028, p = 0,697$	$r = 0,049, p = 0,493$

При проведения линеен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и брой хемангиоми в една пациентка не се отчете сигнификантна зависимост ($p=0,493$), както и не се отчете сигнификантна зависимост между възраст и брой засегнати с хемангиоми прешлени в една пациентка ($p=0,697$). Не бе отчетена статистически достоверна

зависимост посредством същия анализ и между възрастта и големината на хемангиома както под 10 mm ($p=0,956$), така и над 10 mm ($p=0,959$).

Тестовете, които проведохме, за да изследваме зависимостта и нейната сила между наличие на хемангиом и размер на хемангиома под 10 mm бяха Хи-квадрат тест и Phi-тест ($n=200$). От осъществения Хи-квадрат тест се откри статистически значима корелация между двете категориални променливи – наличие на хемангиоми и размер на хемангиомите под 10 mm ($\chi^2 = 144,028$, $p = 0,000$). За да се изследва силата на тази зависимост, се осъществи Phi-тест, от който се установи, че посочената по-горе зависимост е висока ($\text{Phi} = 0,849$; $p=0,000$).

Таблица 32. Хи-квадрат тест за изследване на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на хемангиом и размер на хемангиома под 10 mm ($n=200$)

Показатели	χ^2	p-value
Зависимост между наличие на хемангиом и размер под 10 mm	144,028	0,000

Таблица 33. Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на хемангиом и размер на хемангиома под 10 mm ($n=200$)

Показатели	Phi-коэффициент	p-value
Сила на зависимост между наличие на хемангиом и размер под 10 mm	0,849	0,000

Тестовете, които проведохме, за да изследваме наличието на зависимост и нейната сила между наличие на хемангиом и размер на хемангиома над 10 mm бяха Хи-квадрат тест и Phi-тест ($n=200$). От осъществения Хи-квадрат тест се откри статистически значима корелация между двете категориални променливи наличие на хемангиоми и размер на хе-

мангиомите над 10 mm ($\chi^2 = 39,859$, $p = 0,000$). За да се изследва силата на тази връзка се осъществи Phi-тест, от който се установява, че посочената по-горе зависимост е умерена ($\Phi = 0,446$, $p = 0,000$).

Таблица 34. Хи-квадрат тест за изследване на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на хемангиом и размер на хемангиома над 10 mm (n=200)

Показатели	χ^2	p-value
Зависимост между наличие на хемангиом и размер над 10 mm	39,859	0,000

Таблица 35. Phi-тест за изследване силата на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на хемангиом и размер на хемангиома над 10 mm (n=200)

Показатели	Phi-коэффициент	p-value
Сила на зависимост между наличие на хемангиом и размер над 10 mm	0,446	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се отчете статистически значимо, че с увеличаване на броя на засегнатите прешлени се увеличава с 82,75 пъти вероятността размерът им да бъде под 10 mm ($p=0,005$).

Таблица 36. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на засегнатите прешлени и размера на хемангиомите под 10 mm (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой засегнати прешлени и размер под 10 mm	82,755	19,38-353,22	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се отчете статистически значимо, че с увеличаване на броя на засегнатите прешлени се

увеличава с 97% вероятността размерът на хемангиомите да бъде над 10 mm ($p=0,005$).

Таблица 37. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на засегнати с хемангиоми прешлени и размера на хемангиомите над 10 mm ($n=200$)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между броя на засегнатите с хемангиоми прешлени и размер над 10 mm	1,97	1,22-3,18	0,005

От осъществения логистичен регресионен анализ се установи, че с увеличаването на броя на хемангиомите в лумбалните прешлени статистически значимо се увеличава вероятността 155,9 пъти размерът им да бъде под 10 mm ($p = 0,000$).

Таблица 38. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на хемангиомите и размера на хемангиомите под 10 mm ($n=200$)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой хемангиоми и размер под 10 mm	155,995	21,055-1155,78	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се откри, че при увеличаването на броя на хемангиомите в лумбалните прешлени статистически значимо със 72,8% се увеличава вероятността размерът им да бъде над 10 mm ($p = 0,015$).

Таблица 39. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на хемангиомите и размера на хемангиомите над 10 mm ($n=200$)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой хемангиоми и размер над 10 mm	1,728	1,114-2,682	0,015

В. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА РАЗЛИКАТА ОТ 1 SD T-SCORE МЕЖДУ ДВА СЪСЕДНИ ПРЕШЛЕНА БЕЗ ВИДИМА ПРИЧИНА, КОЯТО БИ МОГЛА ДА Я ОБЯСНИ

В.1. ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА

От проведеното епидемиологично проучване (n=4027) се установи, че при 1,34% (n=54) от разгледаните случаи има разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина за това.

Таблица 40. Брой пациенти с разлика повече от 1 SD T-score без видима причина, която би могла да я обясни

Брой пациенти с разлика 1 SD без видима причина	n	%
Има	54	1,34
Няма	3973	98,66
Общо	4027	100

Фиг. 16. Брой пациенти с разлика повече от 1 SD T-score без видима причина, която би могла да я обясни

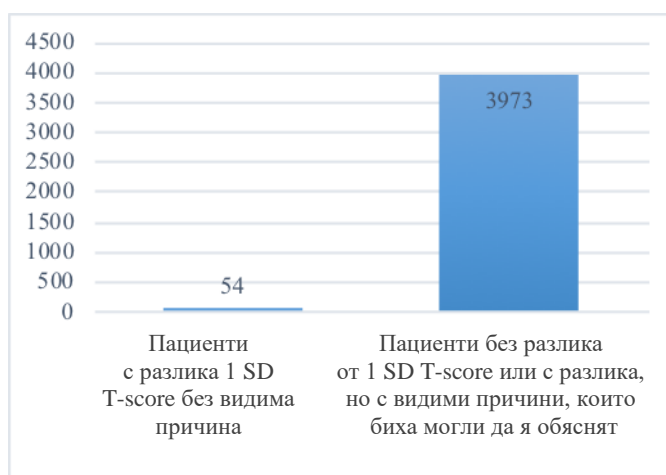


Таблица 41. Вариационен анализ на величините възраст, T-score разлика, BMD разлика при 54 жени с разлика 1 SD без видима причина, която би могла да я обясни (n=54)

	Min	Max	SD	Mean
Години	50	65	4,95	60,04
T-score разлика	-1	-2,6	0,469	-1,49
BMD разлика (g/cm ²)	0,023	0,600	0,120	0,159

В.2. ПРОВЕРКА НА ХИПОТЕЗИ

Корелационният анализ на Pearson със статистическа достоверност сочи, че с напредването на възрастта намалява разликата в BMD ($r = -0,476$, $p = 0,006$), което най-вероятно се дължи на увеличаването на честотата на дегенеративните промени с възрастта. Последните са най-честата причина за фалшиво повишаване на костната плътност.

Таблица 42. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между възраст, разлика в T-score и BMD разлика при 54 жени с разлика 1 SD без видима причина, която би могла да я обясни

Корелации	Години	T-score разлика	BMD разлика (g/cm ²)
Години		$r = 0,109$ $p = 0,433$	$r = -0,476$ $p = 0,006$
T-score разлика	$r = 0,109$ $p = 0,433$		$r = -0,246$ $p = 0,073$
BMD разлика (g/cm ²)	$r = -0,476$ $p = 0,006$	$r = -0,246$ $p = 0,073$	

Проведеният тест за нормално разпределение на Шапиро–Уилк сочи, че променливите разлика в T-score и разлика в BMD са величини, които нямат нормално разпределение.

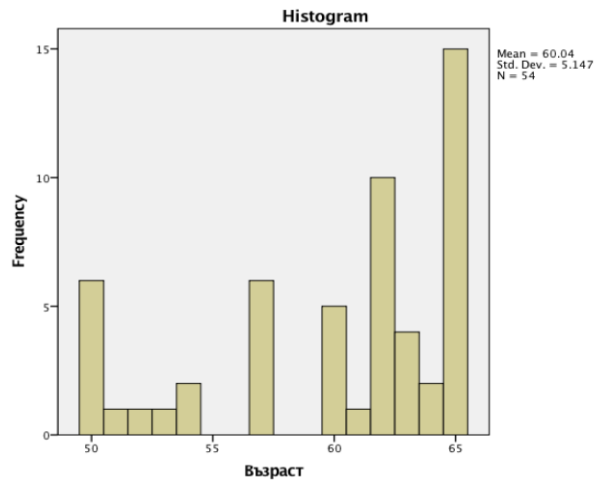
Таблица 43. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на разлика в T-score и BMD разлика при 54 жени с разлика 1 SD без видима причина, която би могла да я обясни (n=54)

Tests of Normality

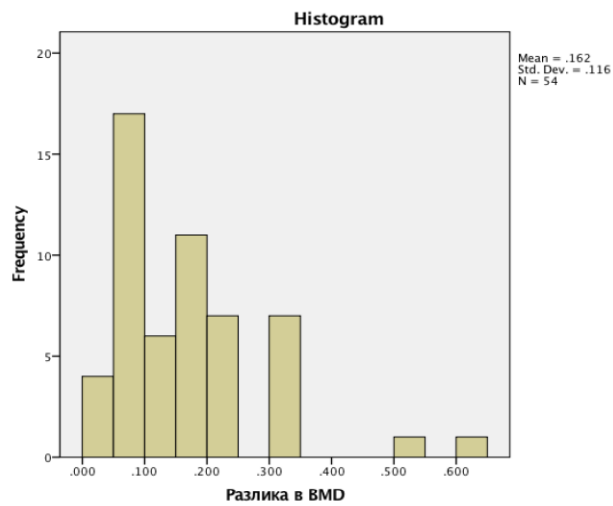
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Разлика в T-score	.211	54	.000	.833	54	.000
Разлика в BMD	.165	54	.001	.857	54	.000
Възраст	.223	54	.000	.832	54	.000

a. Lilliefors Significance Correction

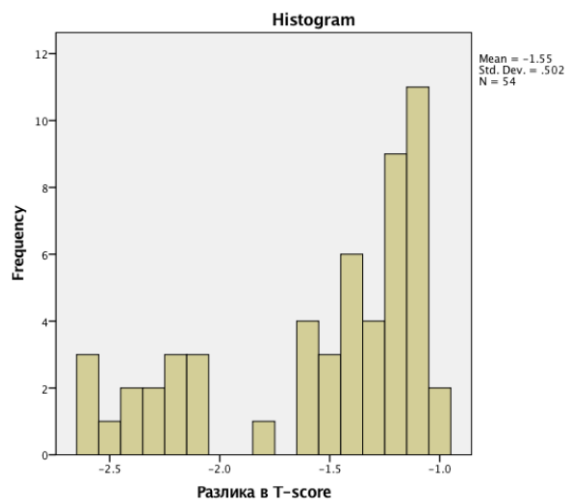
Фиг. 17. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на възрастта в изследваната група (n=54)



Фиг. 18. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на разлика в BMD на изследваната популация (n=54)



Фиг. 19. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на разлика в T-score на изследваната група (n=54)



Г. ПРИЧИНИ ЗА РАЗЛИКАТА ОТ 1 SD T-SCORE МЕЖДУ ДВА СЪСЕДНИ ПРЕШЛЕНА БЕЗ ВИДИМА ПРИЧИНА, КОЯТО БИ МОГЛА ДА Я ОБЯСНИ

Г.1. ДЕСКРИПТИВЕН АНАЛИЗ

Г.1.1. *Дескриптивен анализ на 45 пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено последващо образно изследване на L1-L4 с MRI*

В таблица 44 систематизираме данните на пациентите с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено последващо образно изследване на L1-L4 с MRI (n=45). Въз основа на наличието или отсъствието на Modic II, хемангиом/и или липса на патология ние разпределихме пациентите в 6 групи. За съжаление, малкият брой на пациентите във всяка група не позволи получаване на категорични и сигурни данни.

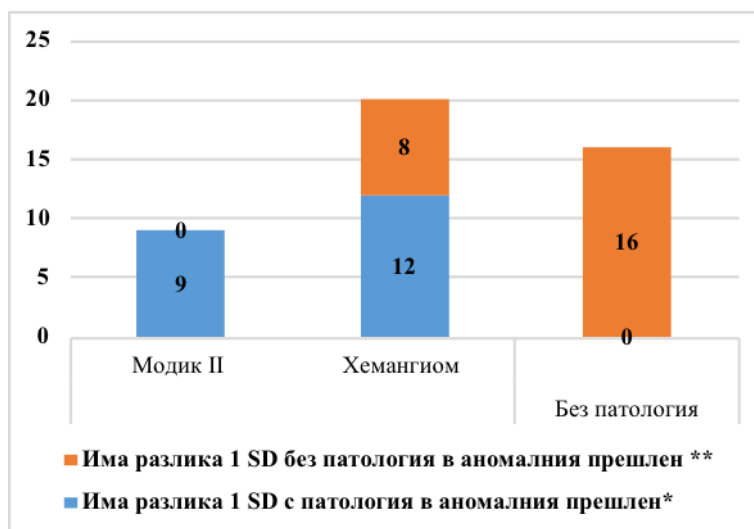
Таблица 44. Пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (n=45)

	Modic II	Хемангиом	Без патология	n	%
Има разлика 1 SD с патология в аномалния прешлен*	9	12	0	21	46,6
Има разлика 1 SD без патология в аномалния прешлен**	0	8	16	24	53,4
Общо	9	20	16	45	100

* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите или Modic II са в прешлена с по-ниска костна плътност

** – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите, противно на работната хипотеза, не се разполагат в прешлена с по-ниска костна плътност, а са в съседния му (с по-висока костна плътност); без патология в аномалния прешлен или в съседните

Фиг. 20. Пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (n=45)

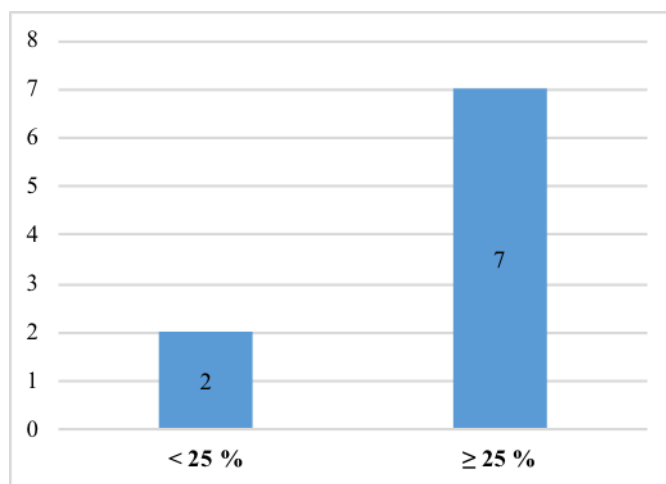


При пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI и е установен Modic II в 77,7% (n=7) размерът на лезиите бе равен или по-голям от $\geq 25\%$ от предно-задния размер на пластинката на прилежащия прешлен и/или прешленната височина, а в 22,2% (n=2) размерът им е $< 25\%$.

Таблица 45. Размери на Modic II лезиите при пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (от субгрупата от 45 пациенти)

Размери на Modic II лезиите	n	%
$< 25\%$	2	22,2
$\geq 25\%$	7	77,7
Общо	9	100

Фиг. 21. Размери на Modic II лезиите при пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (от субгрупата от 45 пациенти)

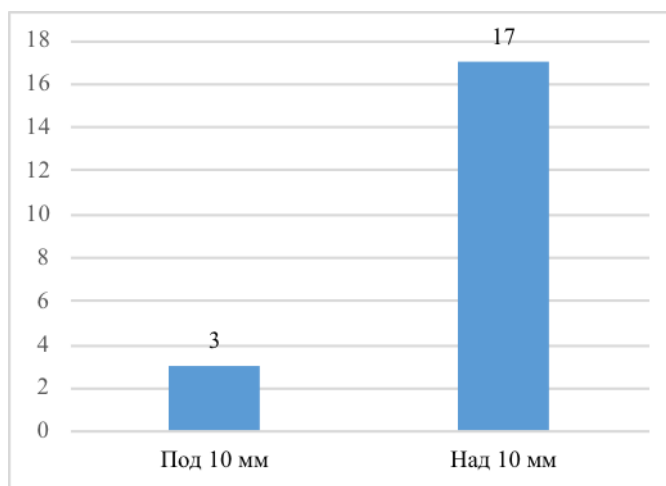


В таблица 46 и на фигура 22 представяме пациентите с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI и са установени хемангиом/и, като в 15% (n=3) размерът на лезиите бе над 10 mm, а в 85% (n=17) размерът им е под 10 mm. В групата на прешлените с разлика от 1 SD T-score, за които имаме хипотетично обяснение хемангиомите над 10 mm бяха 9, а под 10 mm – 3. В групата на прешлените с разлика от 1 SD T-score, за които нямаме хипотетично обяснение и 8-те хемангиома бяха над 10 mm.

Таблица 46. Размери на хемангиомите при пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (от субгрупата от 45 пациенти)

Размер на хемангиомите	n	%
Под 10 mm	3	15
Над 10 mm	17	85
Общо	20	100

Фиг. 22. Размери на хемангиомите при пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (от субгрупата от 45 пациенти)



Г.1.2. Дескриптивен анализ на пациенти с MRI установени Modic II $\geq 25\%$ и/или хемангиоми ≥ 10 mm на L1-L4, сравнени с последващо DXA измерване (n=6)

В проучването беше включена и група пациентки (n=6), които отговаряха на включващите и изключващите критерии и при които от MRI изследване на L1-L4 бяха установени хемангиом/и над 10 mm и Modic II с размер над 25%. Те бяха насочени за провеждане на последващо DXA изследване, а резултатите им са представени в таблица 47 и на фигура 23.

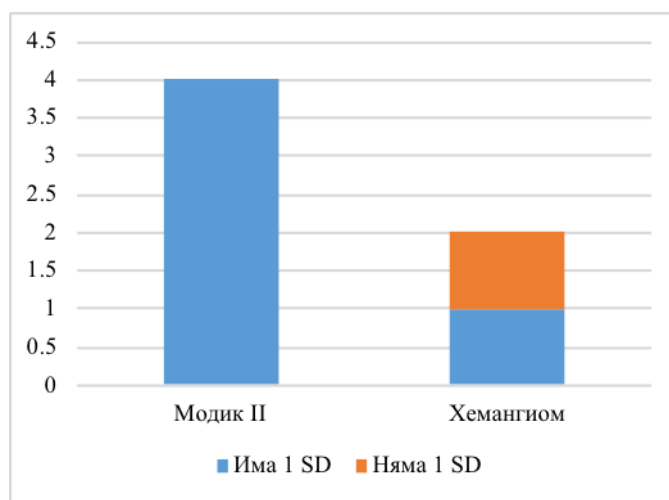
Таблица 47. Пациенти с MRI установени Modic II $\geq 25\%$ и/или хемангиоми ≥ 10 mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване (n=6)

	Modic II	Хемангиом	n	%
Има 1 SD*	4	1	5	83,3
Няма 1 SD	0	1	1	16,6
Общо	4	2	6	100

* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA

Забележка: При един от пациентите първоначално изследвани с MRI с установен хемангиом ≥ 10 mm (L1-L4) след проведено DXA измерване не бе установена разлика от 1 SD между които да е от прешлените в региона на изследване.

Фиг. 23. Пациенти с MRI установени Modic II $\geq 25\%$ и/или хемангиоми ≥ 10 mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване



Г.1.3. Дескриптивен анализ на всички пациенти с паралелно проведени MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

В таблица 48 систематизирахме данните на пациентите с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина, която би могла да я обясни), на които е извършено последващо образно изследване на L1-L4 с MRI (n=45) и пациентките с установен хемангиом/и над 10 mm и Modic II с размер над 25%, които са насочени за провеждане на последващо DXA изследване (n=6) – общо 51 жени. Въз основа на наличието или отсъствието на Modic II, хемангиом/и, или липса на патология ние разпределихме пациентите в 6 групи. За съжаление, малкият брой на пациентите във всяка група не позволи получаване на категорични и сигурни данни.

Таблица 48. Всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

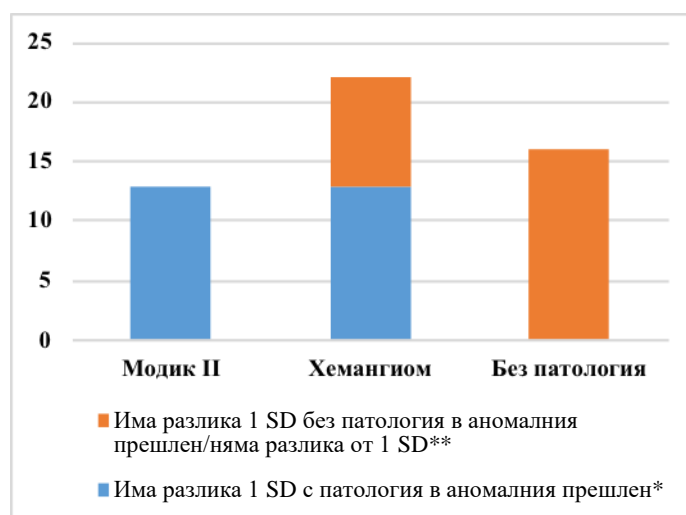
	Modic II	Хемангиом	Без патология	n	%
Има разлика 1 SD с патология в аномалния прешлен*	13	13	0	26	50,9
Има разлика 1 SD без патология в аномалния прешлен**/ няма разлика от 1 SD	0	9	16	25	49,1
Общо	13	22	16	51	100

* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите или Modic II са в прешлена с по-ниска костна плътност

** – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите, противно на работната хипотеза, не се разполагат в прешлена с по-ниска костна плътност, а са в съседния му (с по-висока костна плътност); без патология в аномалния прешлен или съседните

Забележка: При един от пациентите първоначално изследвани с MRI с установен хемангиом (L1-L4) след проведено DXA измерване не бе установена разлика от 1 SD между които да е прешлени в региона на изследване.

Фиг. 24. Всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

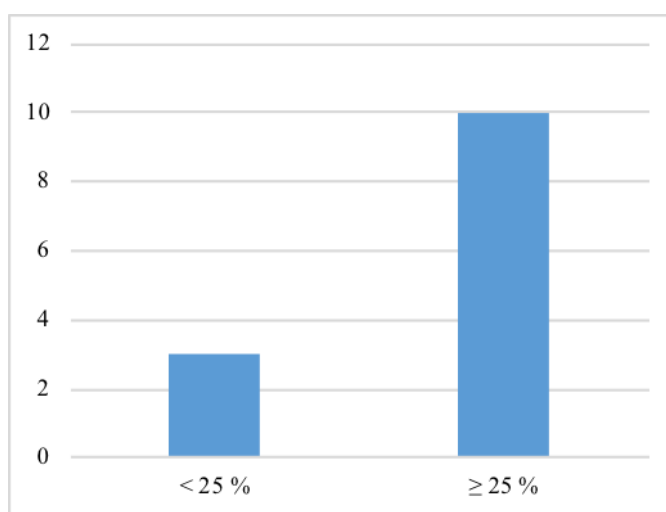


Размерите на Modic II лезиите при всички пациенти с извършени паралелни MRI и DXA изследвания на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51) са: в 24% (n=3) под 25%, а в 76% (n=10) са над 25% от преднозадния диаметър на вертебралната пластинка и/или прешленната височина.

Таблица 49. Размери на Modic II лезиите при всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

Размери на Modic II лезиите	n	%
< 25%	3	24
≥ 25%	10	76
Общо	13	100

Фиг. 25. Размери на Modic II лезиите при всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

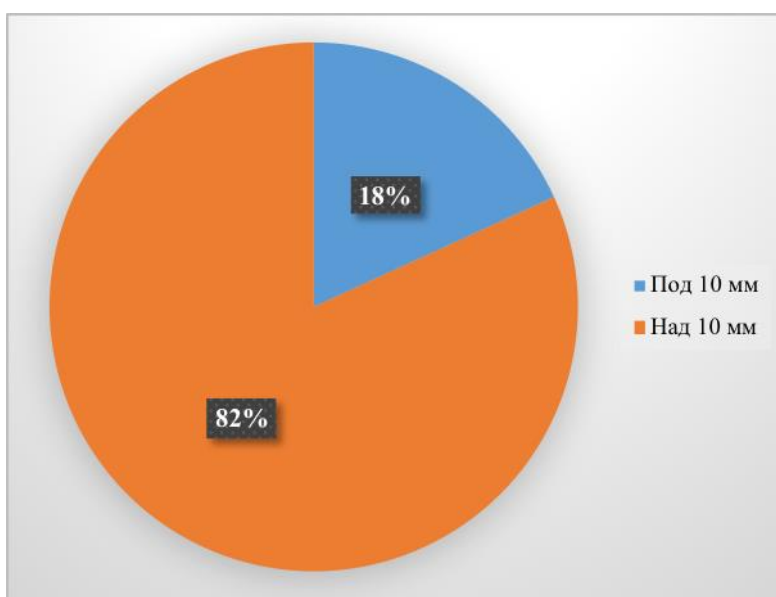


Размерите на хемангиомите при всички пациенти с извършени паралелни MRI и DXA изследвания на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51) са: в 18,2% (n=4) под 10 mm, а в 81,8% (n=18) са над 10 mm.

Таблица 50. Размери на хемангиомите при всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

Размер на хемангиомите	n	%
Под 10 mm	4	18,2
Над 10 mm	18	81,8
Общо	22	100

Фиг. 26. Размери на хемангиомите при всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)



***Г.1.4. Дескриптивен анализ на всички пациенти с MRI
установени Modic II $\geq 25\%$ и/или хемангиоми ≥ 10 mm
на L1-L4, сравнени с DXA измерване (n=28)***

На таблица 51 и фигура 27 са представени резултатите на пациентите с успоредени MRI и DXA изследвания с установени Modic II $\geq 25\%$ и хемангиоми ≥ 10 mm на L1-L4 (n=28) от цялата група (n=51).

Таблица 51. Всички пациенти с MRI установени Modic II $\geq 25\%$ и/или хемангиоми ≥ 10 mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване

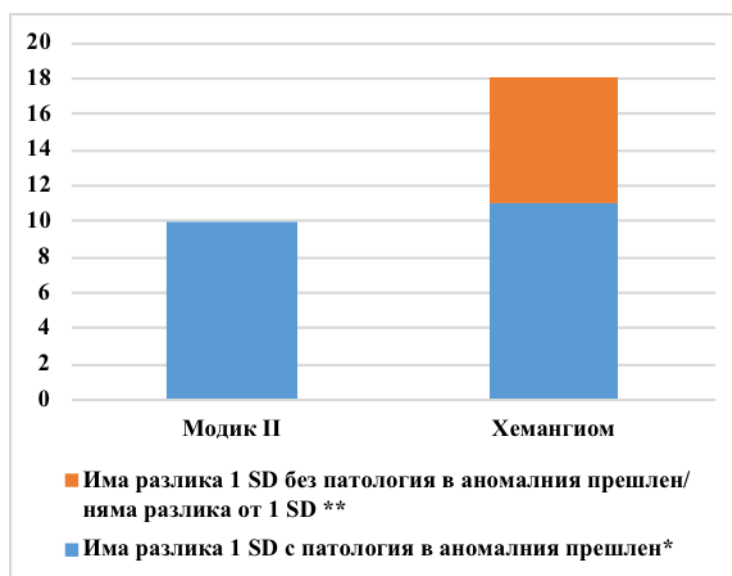
	Modic II	Хемангиом	n	%
Има разлика 1 SD с патология в аномалния прешлен*	10	11	21	75
Има разлика 1 SD без патология в аномалния прешлен**/ няма разлика от 1 SD	0	7	7	25
Общо	10	18	28	100

* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите или Modic II са в прешлена с по-ниска костна плътност

** – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите, противно на работната хипотеза, не се разполагат в прешлена с по-ниска костна плътност, а са в съседния му (с по-висока костна плътност)

Забележка: При един от пациентите първоначално изследвани с MRI с установен хемангиом ≥ 10 mm (L1-L4) след проведено DXA измерване не бе установена разлика в 1 SD между които и да е прешлени в региона на изследване

Фиг. 27. Всички пациенти с MRI установени Modic II $\geq 25\%$ и/или хемангиоми ≥ 10 mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване



Г.2. ПРОВЕРКА НА ХИПОТЕЗИ

Г.2.1. Проверка на хипотези на 45 пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено последващо образно изследване на L1-L4 с MRI

Корелационният анализ на Pearson със статистическа достоверност сочи, че с напредването на възрастта намалява разликата в BMD ($r = -0,402$, $p = 0,006$), което най-вероятно се дължи на увеличаването на честотата на дегенеративните промени с възрастта. Те са най-честата причина за “фалшиво” повишаване на костната плътност.

Таблица 52. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между възраст, разлика в T-score и в BMD при 45 жени с разлика 1 SD без видима причина, която би могла да я обясни ($n=45$)

Корелации	Възраст	T-score разлика	BMD разлика (g/cm^2)
Години		$r = 0,106$, $p = 0,489$	$r = -0,402$ $p = 0,006$
T-score разлика	$r = 0,106$, $p = 0,489$		$r = -0,318$ $p = 0,033$
BMD разлика (g/cm^2)	$r = -0,402$, $p = 0,006$	$r = -0,318$ $p = 0,033$	

От проведения логистичен регресионен анализ не се отчете сигнификантна зависимост между разликата в BMD между два съседни прешлена както за наличието на Modic II ($p=0,984$), така и за наличието на хемангиом ($p = 0,694$).

Проведеният логистичен регресионен анализ установява, че с нарастването на T-score разликата статистически значимо се увеличава 12,3 пъти вероятността зад тази разлика да стои Modic II и/или хемангиом.

Таблица 53. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между T-score разликата и наличието на хемангиом и/или Modic II в съответния прешлен (n=45)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между T-score разликата и наличието на хемангиом и/или Modic II в съответния прешлен	12,29	2,09-72,27	0,005

Проведеният логистичен регресионен анализ установява, че с нарастването на T-score разликата статистически значимо се увеличава 11,4 пъти вероятността зад тази разлика да стои Modic II в съответния прешлен.

Таблица 54. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между T-score разликата и наличието на Modic II в съответния прешлен (n=45)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между T-score разликата и наличието на Modic II в съответния прешлен	11,37	1,297-99,786	0,028

Проведеният логистичен регресионен анализ установява, че с нарастването на T-score разликата статистически значимо се увеличава 7,45 пъти вероятността зад тази разлика да стои хемангиом в съответния прешлен.

Таблица 55. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между T-score разликата и наличието на хемангиом в съответния прешлен (n=45)

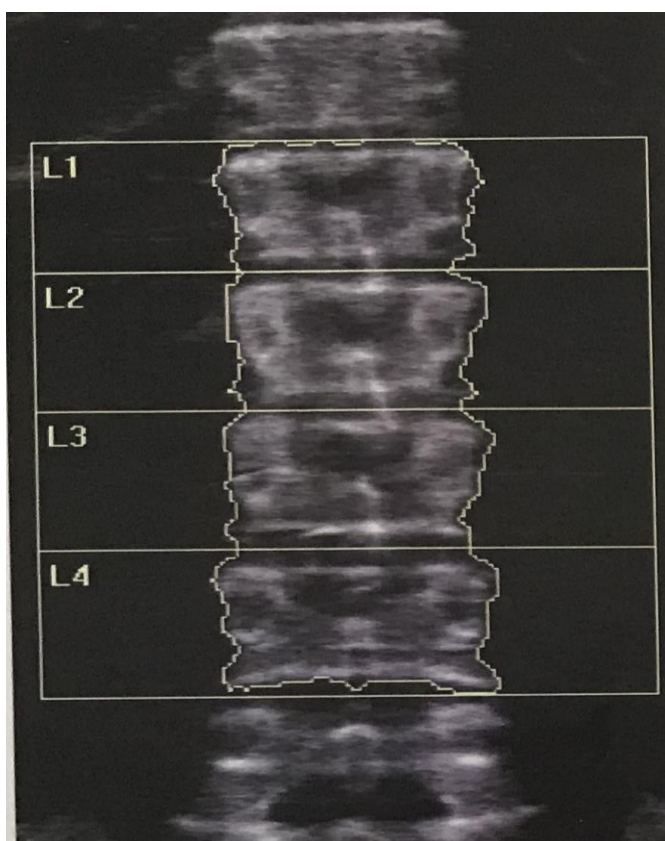
Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между T-score разликата и наличието на хемангиом в съответния прешлен	7,45	1,122-49,47	0,038

Д. КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

АТИПИЧЕН ХЕМАНГИОМ (клиничен случай 1)

Пациентка на 65 години, в менопауза, настъпила на 52 г., с разлика в T-score между L2 и L3 от 1,4 SD без видима причина, която би могла да я обясни. Антропометрични данни – ръст: 164 cm, тегло: 59 kg, BMI: 21,9 kg/m²

✓ Клинична денситометрия



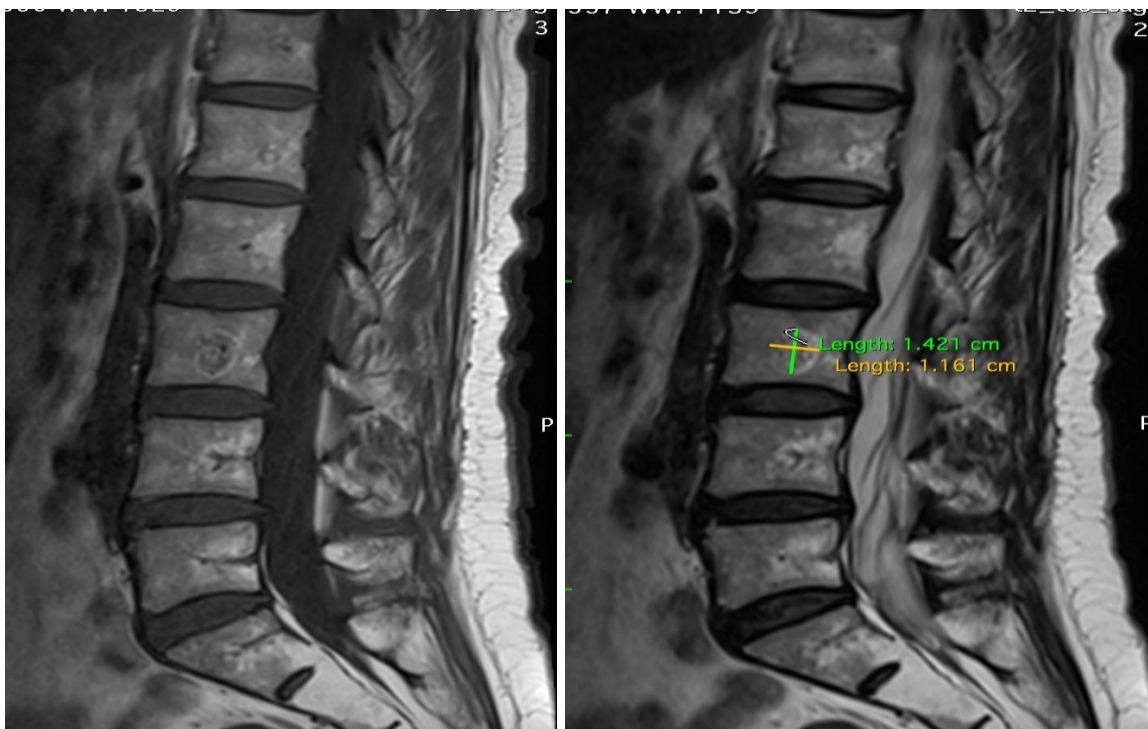
DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T-score	PR (%)	Z-score	AM (%)
L1	13.57	10.80	0.796	-1.8	80	-0.1	98
L2	14.57	12.17	0.835	-1.8	81	0.1	101
L3	14.99	11.58	0.772	-2.8	71	-0.9	88
L4	15.92	11.67	0.733	-3.0	69	-1.0	87
Total	59.05	46.22	0.783	-2.4	75	-0.6	93

✓ MRI

Sag T1

Sag T2



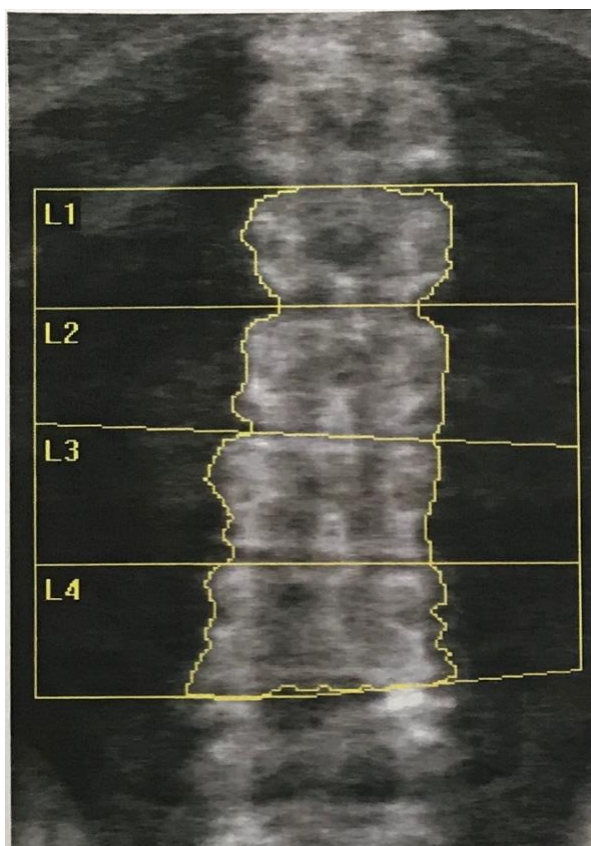
Солитарен атипичен хемангиом с размери над 10 mm в тялото на L3, който би могъл да обясни разликата в T-score между L2 и L3, но не би могъл да обясни липсата на разлика между L3 и L4. Modic II в телата на всички лумбални прешлени. Намалението на костната плътност логично корелира с експанзивния растеж на атипичните хемангиоми.

Вероятната причина за успоредността в T-score между L1/L2 и L3/L4 и разликата между T-score L1/L2 и L3/L4 би могла да се обясни с концепцията за “двигателния сегмент” – най-малката функционална единица на гръбначния стълб, включваща 2 или 3 прешлена и свързващата ги съединителна тъкан.

ТИПИЧЕН ХЕМАНГИОМ (клиничен случай 2)

Пациентка на 65 години, в менопауза от 5 години и наличие на типичен хемангиом с размери над 10 mm в тялото на L4, който не води до разлика в T-score между L3 и L4. Антропометрични данни – ръст: 148 cm, тегло: 58 kg, BMI: 26,5 kg/m²

✓ Клинична дензитометрия



DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	10.74	7.32	0.681	-2.8	69	-1.1	85
L2	12.48	9.40	0.753	-2.5	73	-0.6	92
L3	12.81	9.67	0.755	-3.0	70	-0.9	88
L4	14.87	10.60	0.713	-3.2	67	-1.1	86
Total	50.90	36.99	0.727	-2.9	69	-0.9	88

✓ MRI

Sag T1



Sag T2



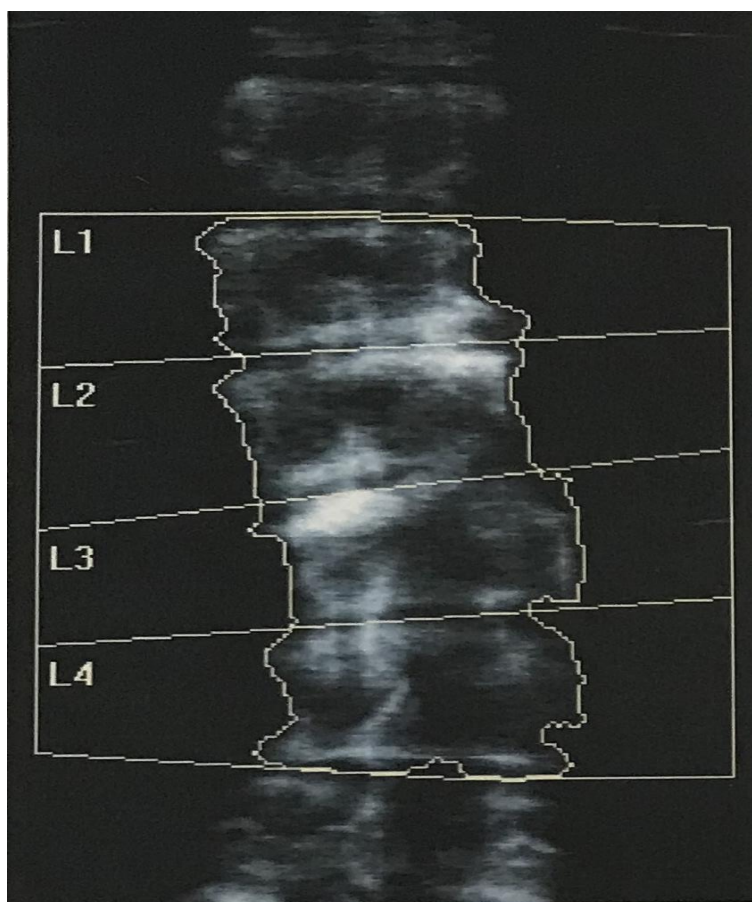
Единичен типичен хемангиом с размери над 10 mm в тялото на L4, който не води до промяна в костната плътност локално в L4 и не предизвиква съответно разлика в T-score между L3 и L4. Modic II и артрозни промени в някои прешлени.

Възможно обяснение за отсъствието на разлика в T-score между L3 и L4 би могло да бъде това, че хемангиомът е кавернозен. За да се докаже тази хипотеза, е необходимо да се проведе хистологично верифициране или КТ с контрастно усилване.

ТИПИЧЕН ХЕМАНГИОМ (клиничен случай 3)

Пациентка на 65 години, която е в менопауза от 47-годишна възраст, с разлика повече от 1 SD T-score между L3 и L4, равна на 1,2 SD при наличие на типичен хемангиом в тялото на L4 с размер над 10 mm. Антропометрични данни – ръст: 164 cm; тегло: 58 kg, BMI: 21,6 kg/m²

✓ Клинична денситометрия



DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	12.66	10.33	0.816	-1.6	82	0.4	106
L2	13.61	12.21	0.897	-1.2	87	1.0	115
L3	13.30	11.73	0.882	-1.8	81	0.5	107
L4	14.80	10.81	0.731	-3.0	69	-0.6	92
Total	54.37	45.08	0.829	-2.0	79	0.3	104

✓ MRI

Sag T1



Sag T2



Налице са множество артрозни промени, засягащи по-тежко L1, L2, L3 (сколиоза, остеофити, интраспонгиозни дискови протрузии, мастна дегенерация тип Modic II, и т.н.).

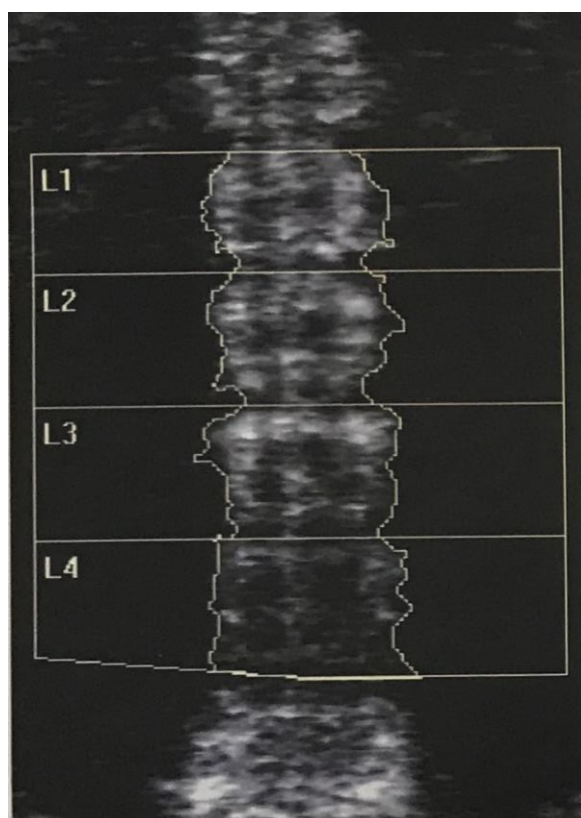
Солитарен типичен хемангиом с размери над 10 mm, разположен в L4. Наблюдава се разлика повече от 1 SD T-score между L3 и L4 – равна на 1,2 SD.

Хемангиомът би могъл да обясни разликата между L3 и L4, но наличието на остеосклеротични промени L1-L3 и значително променената биомеханика правят дегенеративните промени по-вероятна причина за разликата. Данните от DXA изследването са трудни за интерпретация, а резултатът остава съмнителен.

ТИПИЧЕН ХЕМАНГИОМ (клиничен случай 4)

Пациентка на 57 години, в менопауза, настъпила на 48 години, с разлика повече от 1 SD T-score между L2 и L3, равна на 1,2 SD, и между L3 и L4, равна на 2,9 SD, при наличие на типичен хемангиом с размери над 10 mm в тялото на L2. Антропометрични данни – ръст: 150 cm, тегло 67 kg, BMI: 29,7 kg/m²

✓ Клинична денситометрия



DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	9.26	8.50	0.918	-0.7	93	0.5	106
L2	10.38	9.44	0.910	-1.1	89	0.2	102
L3	11.02	9.17	0.832	-2.3	77	-1.0	88
L4	12.47	6.52	0.523	-4.9	49	-3.5	57
Total	43.13	33.63	0.780	-2.4	74	-1.2	86

✓ MRI

Sag T1



Sag T2



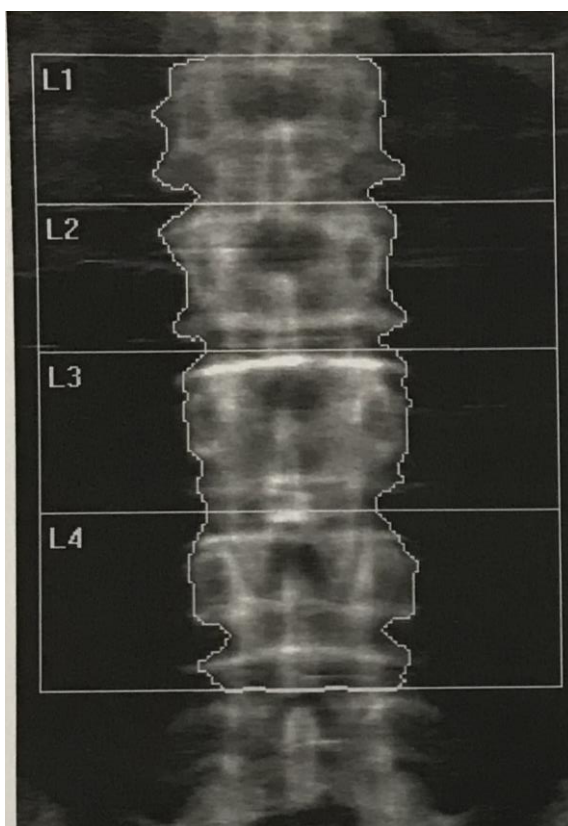
Единичен типичен хемангиом с размери над 10 mm в тялото на L2. На MRI се визуализират множество дегенеративни промени в лумбалния сегмент на гръбначния стълб, протрузии и дискови хернии, спондилолистеза на ниво L5-S1. Наблюдава се разлика повече от 1 SD T-score между L2 и L3 – 1,2 SD, както и между L3 и L4 – 2,5 SD.

Успоредността в T-score между L1/L2 и L3/L4 и разликата между T-score L1/L2 и L3/L4 би могла да се обясни с концепцията за двигателния сегмент – най-малката функционална единица на гръбначния стълб, включваща 2 или 3 прешлена и свързващата ги съединителна тъкан. Хемангиомът трудно би могъл да обясни разликата в T-score между L2 и L3 дори да увеличава локално костната плътност, с оглед липсата на дискриминационна разлика в T-score между L1 и L2. За ниската костна плътност на сегмента L3-L4 е вероятно влиянието на листезата L5-S1 и промените в биомеханиката (гравитационното натоварване) на L4-L5.

ТИПИЧЕН ХЕМАНГИОМ/БЕЗ ПАТОЛОГИЯ (клиничен случай 5)

Пациентка на 62-годишна възраст, с менопауза, настъпила на 41 години, и разлика повече от 1 SD T-score между L1 и L2. С типичен хемангиом, установен в тялото на L3 с размер над 10 mm. Антропометрични данни – ръст: 170 cm; тегло: 62 kg, BMI: 21,5 kg/m²

✓ Клинична дензитометрия



DXA Results Summary:

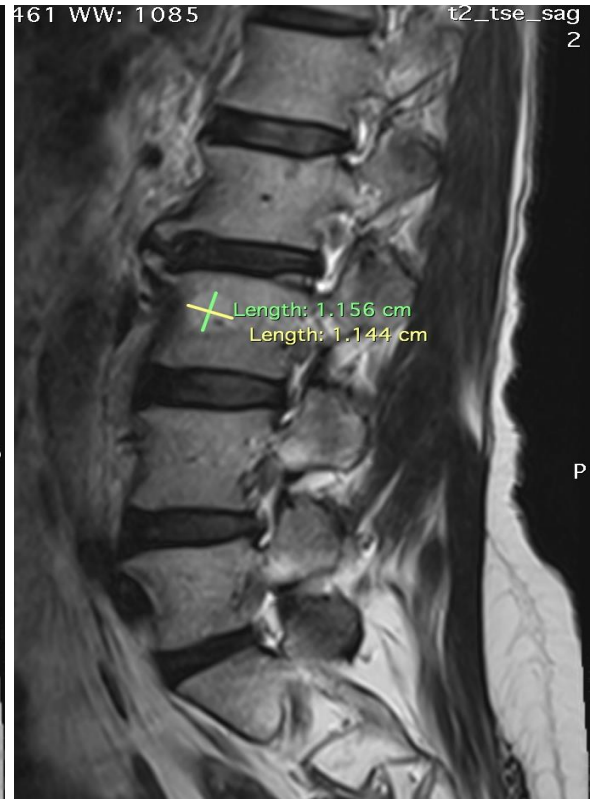
Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	16.34	13.73	0.840	-1.4	85	0.0	100
L2	16.26	16.44	1.011	-0.2	98	1.4	118
L3	17.33	18.35	1.059	-0.2	98	1.4	117
L4	18.65	18.44	0.989	-0.7	93	1.0	113
Total	68.58	66.96	0.976	-0.6	93	0.9	111

✓ MRI

Sag T1



Sag T2

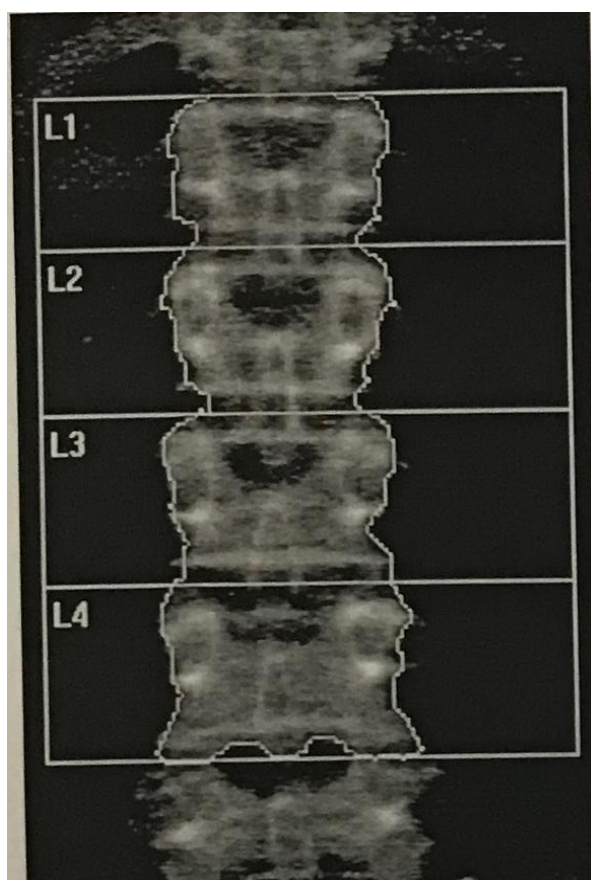


От MRI – данни за типичен хемангиом с размер над 10 mm в тялото на L3, дегенеративни промени, дискови протрузии и дискова херния. Отсъства патология, която би могла да обясни разликата от 1,2 SD T-score между L1 и L2. Хемангиомът е в тялото на L3 и няма разлика в T-score повече от 1 SD както между L2 и L3, така и между L3 и L4.

МАСТНА ДЕГЕНЕРАЦИЯ ТИП MODIC II (клиничен случай б)

Пациентка на 57-годишна възраст в менопауза от 7 години. От DXA с данни за разлика 1,2 SD T-score между L2 и L3. Антропометрични данни – ръст: 158 cm; Тегло: 55 kg, BMI: 22,0 kg/m²

✓ Клинична денситометрия



DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	13.47	10.09	0.749	-2.2	76	-1.1	86
L2	14.54	11.09	0.763	-2.4	74	-1.2	85
L3	15.98	11.40	0.713	-3.4	66	-2.1	76
L4	17.90	12.80	0.715	-3.1	67	-1.8	78
Total	61.89	45.38	0.733	-2.9	70	-1.6	81

✓ MRI

Sag T1



Sag T2



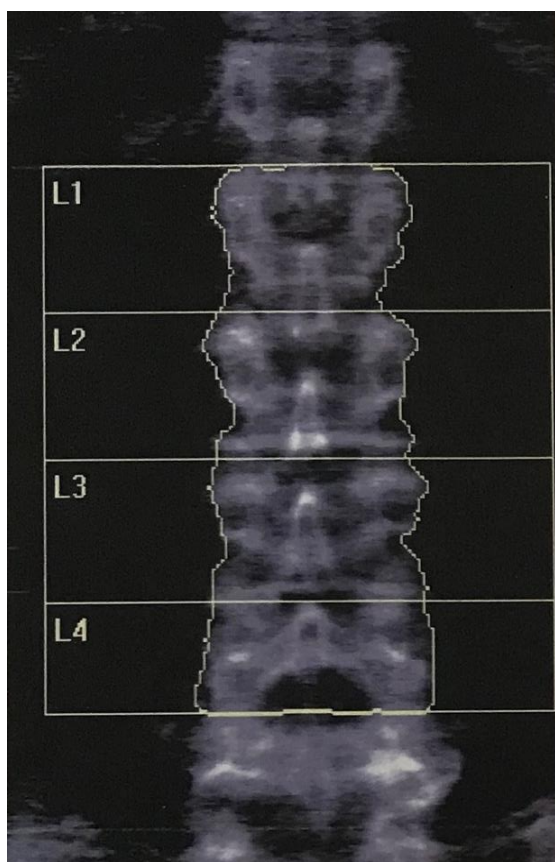
От MRI – Modic II във всички лумбални прешлени с известно доминиране в телата на L3 и L4 (и размер над 25% от прешленната височина за някои от лезиите), в сравнение с L1 и L2, което може да обясни разликата в T-score между L2 и L3 и релативно по-ниската костна плътност на L3 и L4. Генерализираната поява на Modic II би могла да обясни появата на остеопороза при пациентката.

Вероятната причина за успоредността в T-score между L1/L2 и L3/L4 и разликата между T-score L1/L2 и L3/L4 би могла бъде концепцията за двигателния сегмент – най-малката функционална единица на гръбначния стълб, включваща 2 или 3 прешлена и свързващата ги съединителна тъкан.

MODIC II/БЕЗ ПАТОЛОГИЯ (клиничен случай 7)

Пациентка на възраст 62 години. Менопауза, настъпила на 48 години. От DXA – разлика 1,3 SD T-score между L2 и L3 без видима причина, която би могла да я обясни. Антропометрични данни – ръст: 164 cm, тегло: 61 kg, BMI: 22,7 kg/m²

✓ Клинична дензитометрия



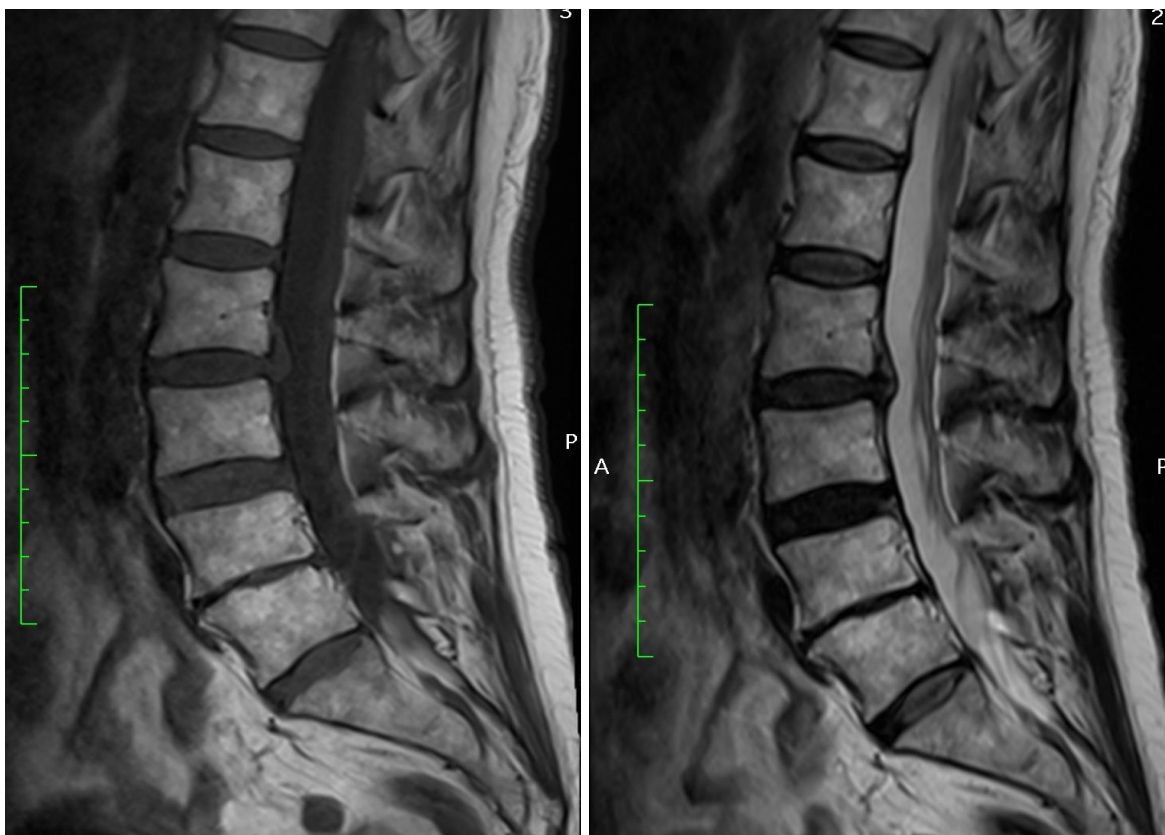
DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	12.38	9.52	0.769	-2.0	78	-0.6	92
L2	13.43	11.16	0.830	-1.8	81	-0.2	97
L3	13.83	10.35	0.748	-3.1	69	-1.4	83
L4	12.43	9.67	0.778	-2.6	73	-0.8	89
Total	52.08	40.70	0.782	-2.4	75	-0.8	90

✓ MRI

Sag T1

Sag T2



От MRI – Modic II във всички лумбални прешлени с известно преобладаване в L4 и L5 и размер над 25% от прешленната височина за някои от лезиите, както и дискови хернии, дегенеративни промени. Находката не може да обясни разликата в T-score между L2 и L3 и релативно по-ниската костна плътност на L3 и L4. Генерализираната поява на мастна дегенерация тип Modic II би могла да обясни появата на остеопороза при пациентката.

Успоредността в T-score между L1/L2 и L3/L4 и разликата между T-score L1/L2 и L3/L4 би могла да се обясни с концепцията за двигателния сегмент – най-малката функционална единица на гръбначния стълб, включваща 2 или 3 прешлена и свързващата ги съединителна тъкан.

MODIC II (клиничен случай 8)

Пациентка на 65-годишна възраст и менопауза, настъпила на 42 години. От клиничната дензитометрия с данни за разлика от 1,2 SD T-score между L1 и L2. Антропометрични данни – ръст 165 cm, тегло: 70 kg, BMI: 25,7 kg/m²

✓ Клинична дензитометрия



DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	14.28	10.34	0.724	-1.8	78	-0.2	97
L2	13.69	9.57	0.699	-3.0	68	-1.2	84
L3	16.70	13.89	0.831	-2.3	77	-0.4	95
L4	17.30	14.51	0.839	-2.5	75	-0.5	93
Total	61.97	48.30	0.779	-2.4	74	-0.6	92

✓ MRI

Sag T1

Sag T2

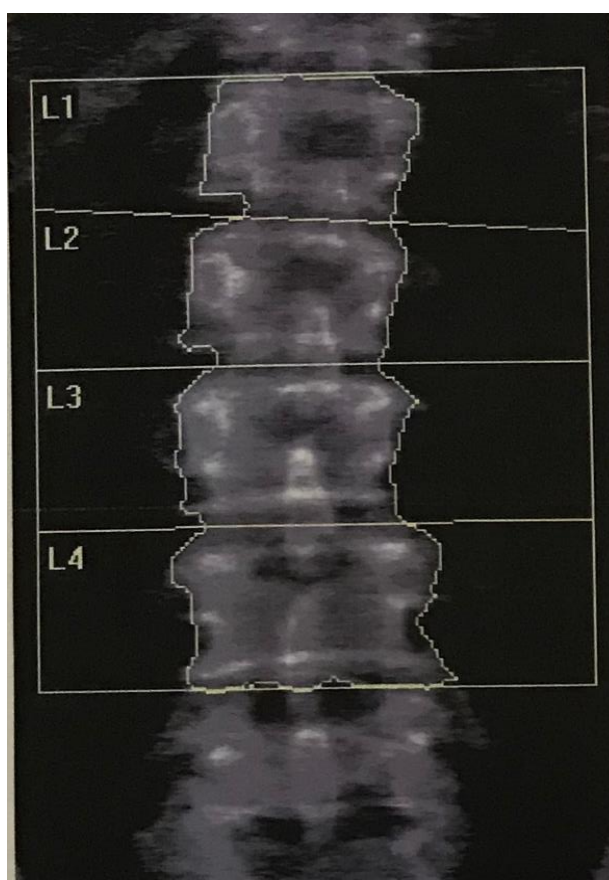


От MRI – данни за Modic II във всички прешлени от L2 до L5 с размер над 25% от прешленната височина за някои от лезиите и отсъствие на такъв в L1. Това може да обясни разликата между L1 и L2, релативно по-ниската костна плътност на прешлените от L2 до L4 и наличната остеопороза. Допълнително се визуализират от MRI – дегенеративни промени в лумбалния отдел, дискови протрузии и дискова херния.

MODIC II (клиничен случай 9)

Пациентка на 60 години в менопауза от 10 години. От DXA – данни за разлика от 1,4 SD T-score между L3 и L4 без видима причина, която би могла да я обясни. Антропометрични данни – ръст: 162 cm, тегло – 56 kg, BMI: 21,3 kg/m².

✓ Клинична денситометрия



DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	12.04	8.55	0.711	-1.9	77	-0.7	91
L2	12.80	10.79	0.843	-1.7	82	-0.3	97
L3	15.28	14.04	0.919	-1.5	85	0.0	100
L4	17.47	13.95	0.799	-2.9	72	-1.3	84
Total	57.59	47.34	0.822	-2.0	79	-0.6	93

✓ MRI

Sag T1



Sag T2

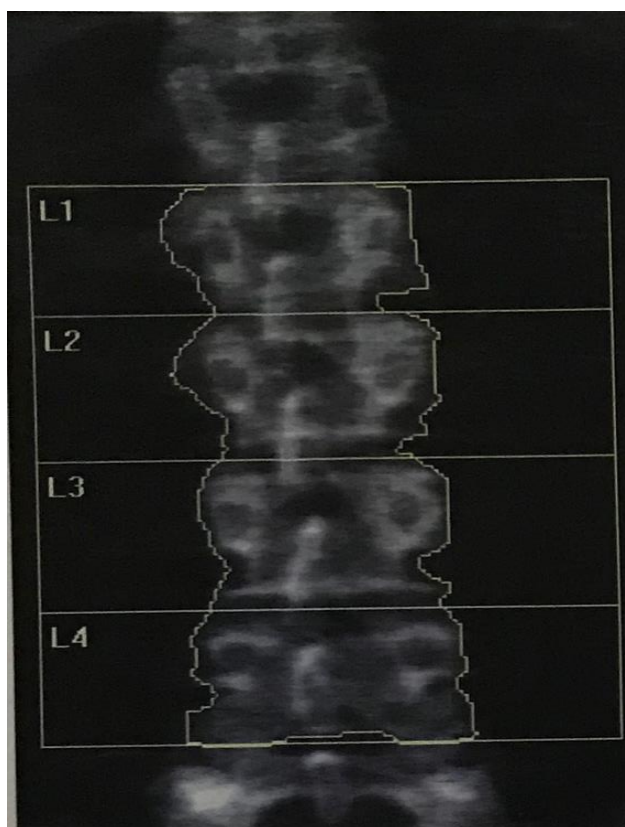


От MRI – данни за Modic II лезия в L4 с размер над 25% от прешленната височина, дегенеративни промени, дискови хернии. Посочената по-горе мастна дегенерация би могла да обясни разликата в T-score между L3 и L4 от DXA.

БЕЗ ПАТОЛОГИЯ (клиничен случай 10)

Пациентка на 50-годишна възраст в менопауза от 6 години. От DXA с разлика 1,1 SD T-score между L3 и L4. Антропометрични данни – ръст: 172 cm, тегло: 63 kg, BMI: 21,3 kg/m²

✓ Клинична денситометрия



DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	13.78	13.34	0.968	-0.2	98	0.2	103
L2	15.54	15.79	1.016	-0.1	99	0.4	104
L3	16.20	16.63	1.027	-0.5	95	0.0	100
L4	16.60	14.64	0.882	-1.6	83	-1.1	88
Total	62.12	60.40	0.972	-0.7	93	-0.2	98

MRI

Sag T1



Sag T2



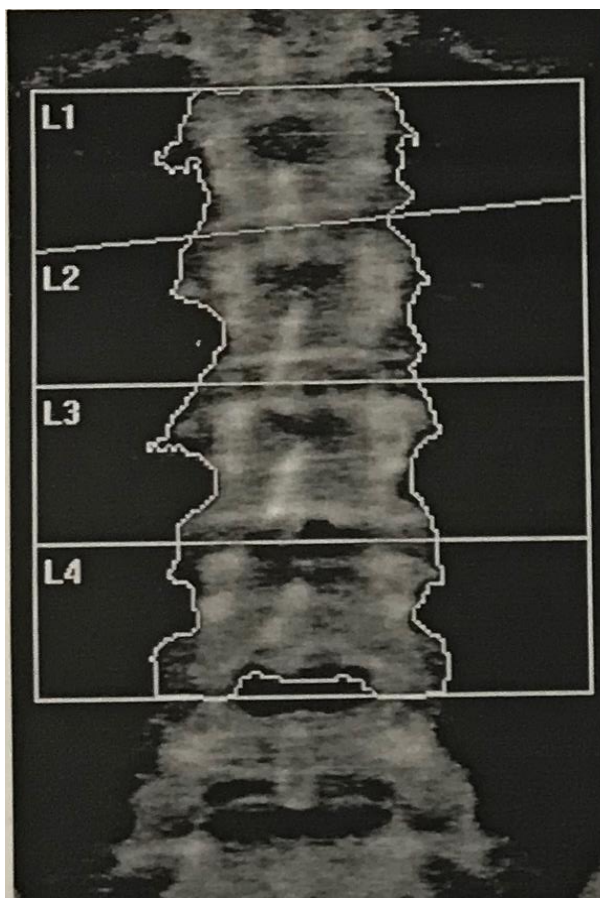
От MRI – установени дискова херния, дегенеративни промени в лумбалния отдел, между които се откроява остеоартроза на интервертебралните стави, по-изразена в прешлените L1-L3. От MRI отсъства сигурна патология, която би могла да обясни разликата от 1 SD T-score между L3 и L4. Дегенеративните промени на фасетните стави биха могли да бъдат причина за фалшиво повишаване на костната минерална плътност на прешлените от L1 до L3 и да обяснят установената от остеоденситометрията разлика от 1,1 SD между L3 и L4.

Вероятно двигателният сегмент в конкретния случай се състои от 3 прешлена – L1-L3.

БЕЗ ПАТОЛОГИЯ (клиничен случай 11)

Пациентка на възраст 50 години с менопауза, настъпила на 47-годишна възраст. От DXA 1,2 SD разлика в T-score между L3 и L4. Антропометрични данни – ръст: 170 cm; тегло: 62 kg, BMI: 21,4 kg/m²

✓ Клинична денситометрия



DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T - score	PR (%)	Z - score	AM (%)
L1	13.77	14.22	1.033	0.4	104	0.8	110
L2	15.11	16.34	1.081	0.5	105	1.0	111
L3	16.80	18.55	1.104	0.2	102	0.7	108
L4	17.36	16.51	0.951	-1.0	90	-0.5	95
Total	63.03	65.61	1.041	-0.1	99	0.5	105

✓ MRI

Sag T1



Sag T2



От MRI – отсъства лумбална патология, която би могла да обясни разликата в T-score между L3 и L4. Налице е начална дегенеративна лумбална патология.

Възможно е двигателният сегмент в конкретния случай да се състои от 3 прешлена – L1-L3.

VII. ОБСЪЖДАНЕ

МЕТОДОЛОГИЯ

Проучването е проведено в периода 2016-2019 г. в хомогенна група жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65-годишна възраст) само на лумбалния отдел на гръбначния стълб (L1-L4) с MRI и DXA. Извършено е с MRI апаратура 3 и 1,5 Т и DXA апарат Discovery A.

Международни диагностични критерии: Големият полиморфизъм на изследваната лумбална патология затрудни коректното приложение на международните MRI критерии за хемангиоми и Modic II, и денситометричните за немотивирана разлика в BMD над 1 SD T-score между два съседни прешлена. Проблемът се замъглява от припокриващата се, комбинирана, различна костна лумбална патология, която влияе на костната плътност при възрастните хора, изследвани с DXA и MRI (Modic I, Modic II, Modic III; вкалцявания на надлъжните лигаменти; остеофити; дископатии; хемангиоми; костни тумори; метастази и други). Както мастната дегенерация тип Modic II, така и хемангиомите са различни по форма, големина, обем, брой, локализация. Формите на хемангиомите/Modic II, въпреки че най-общо са овоидни, са доста хетерогенни, поради което точното измерване на обемите е съмнително. По тези причини е почти невъзможно получаването на обобщен сумарен обем, особено при наличието на няколко хемангиома/Modic II лезии в един прешлен. Затова при работата си сме се ограничили с използването на най-големия размер на Modic II лезиите (над 25% от предно-задния и/или вертикалния размер на прешлена) и на хемангиомите, който в проучването е над 10 mm.

Дискриминационният критерий за сигурно визуално диагностициране на остеопоротичните изменения с рентгеново изследване е при разлика в BMD над 30%. Това прави препоръчаната от ISCD 2019 визуална оценка на BMD между два съседни прешлена несигурна.

Статистически изисквания: епидемиологичните проучвания отговарят на статистическите изисквания за достоверност, представителност и обем на изследването.

Достоверност: За планираните цели и задачи на проучването бяха подбрани хомогенни кохорти по строги включващи и изключващи критерии и със съответния подходящ дизайн, използвана бе най-добрата възможна апаратура за MRI и DXA.

Представителност: планираното проучване по литературни и клинични наблюдения беше достатъчно представително за първично планираните цели и задачи.

Мощност (обем) на проучването: бе гарантирано от големината на включените кохорти: около 4000 пациенти с DXA и около 200 пациенти с MRI.

SPSS: Професионалният статистически пакет SPSS, с който се обработиха резултатите, даде възможност да се разшири изследването с многобройни първоначално непланирани субанализи. Полиморфната фенотипна изява на мастна дегенерация тип Modic II и хемангиомите допълнително диференцираха групите на субгрупи. Възникналите в хода на изследването вторични (първоначално непланирани) задачи значително обогатиха резултатите, но и увеличиха обема им.

МАСТНА ДЕГЕНЕРАЦИЯ ТИП MODIC II

Това проучване достоверно потвърждава високата честота на мастна дегенерация тип Modic II в прешлените (L1-L4) според данни, получени от жени в менопаузална възраст. Ако тези промени са налични, те най-често са множествени, ангажират повече от един прешлен и с голяма вероятност размерът на лезиите е над 25% от височината на прешлена.

В рамките на това проучване установените лезии Modic тип II при жени между 50 и 65 години са 69%. Този резултат се доближава до съществуващите към момента литературни данни, но в същото време се различава в някаква степен, което би могло да бъде повлияно от редица фактори. Например Modic et al. в своето проучване от 1988 г. докладват честота на Modic тип II 16%, макар и в смесена популация (мъже и жени) между 2-ра и 9-а възрастова декада. Han, et al. (2017) наблюдават в смесена азиатска група на възраст между 40 и 60 години честота на Modic тип II 16,2% при пациентите от женски пол. Kuisma и сътр. (2007) при мъже между 36 и 56 год. откриват Modic тип II при 41,6%. Wang et al. (2012) при мъжки близначни двойки на възраст между 35 и 70 години наблюдават Modic тип II при 29,2%. Teichtahl et al. (2016) установяват честота от 31%.

Modic тип II хистологично отразява заместването на червения костен мозък от мастна тъкан, което би могло да е свързано с индивидуалното телесно тегло и разпределение на мастната маса (тип затлъстяване). Няма друго проучване освен нашето, което да дава допълнителна информация по отношение на телесното тегло на участниците. В нашето изследване включихме само пациентки с ВМІ между 21 и 30 kg/m², т.е. с нормално и наднормено тегло, но без затлъстяване. По литературни данни до момента не е публикувано изследване, което да се фокусира върху връзката между наднорменото тегло/затлъстяването и наличието/количеството Modic тип II дегенеративни промени.

Липсата на хомогенност в споменатите проучвания, разликата в големината на изследваните групи, пола, възрастта и расата, региона на изследваните лумбални прешлени, възможностите и характеристиките на MRI апаратите (вкл. дебелината на срезите), както и падането на естрогеновите нива след настъпването на менопауза биха могли да

оказват влияние на резултатите и да обяснят несъответствията между данните от нашето проучване и тези, публикувани до момента.

В допълнение, от всички скенирани/изследвани прешлени при 41% бе наблюдаван Modic тип II. При пациентите с Modic тип II 11% (n=15) имаха засегнат само един прешлен, а останалите 89% – множество прешлени, или с други думи, 52% бяха с 2 засегнати прешлена, 29% – с 3 прешлена, а 8% – с 4 (n=11) прешлена. По отношение на този критерий, никое друго проучване не съобщава по сходен начин данните и няма докладвани резултати.

Интересен факт е, че 7% (n=9) от индивидите с Modic тип II дегенеративни промени имаха само по една лезия в лумбалните прешлени, а останалите 93% – повече от една. При 37% (n=51) от тях те бяха 2 лезии, при 38% (n=53) бяха 3, при 12% (n=17) – 4, при 5% (n=8) бяха 5, а 1% (n=1) от случаите с Modic тип II имаше 6 фокуса на мастна дегенерация в лумбалните прешлени. По отношение на тази характеристика никое друго проучване не представя подобни данни. Тестът на Шапиро–Уилк установи, че броят на засегнатите с Modic II прешлени и броят на Modic II лезиите в една пациентка са величини, които очаквано не съответстват на нормалното разпределение в представителната извадка. Най-вероятните причини за това са: липсва логична закономерност, която да го причинява, а разликите във възрастта (50-65), BMD, гено-/фенотипа и т.н. също предразполагат към случайно разпределение.

В изследваната популация данните сочат, че при 37% (n= 52) размерът на Modic тип II дегенеративните лезии бе под 25% от предно-задния диаметър на вертебралната пластинка, прилежаща към съответния междупрешленен диск и/или прешленната височина (L1-L4), а при 63% (n=87) – над 25%. Единствено Kuisma et al. (2007), използвайки сходен критерий по отношение на размера на Modic тип II (като част от прешленната височина (под или над 25%) на определени интервертебрални

дискови нива), представят сходни данни на нашите. В група, различаваща се по възраст и пол от нашата, те установяват, че при 61% от дисковете нива големината на Modic тип II е била над 25% от вертебралната височина, а в 39% е била под 25%.

При проверката на хипотези, свързани с Modic II лезиите, се фокусирахме върху зависимостта им от възрастта, броя на засегнатите прешлени и Modic II лезии в една пациентка. За съжаление, няма подобни изследвания, с които да сравним нашите данни.

С корелационен анализ на Pearson и линеен логистичен регресионен анализ установихме статистически достоверна зависимост между възрастта и броя на Modic II лезии, както и броя на засегнатите прешлени в една пациентка. С всяка година от напредването на възрастта при изследваните вероятността за наличие на Modic II се увеличава с 6,6%, а вероятността размерът на Modic II лезиите да е над 25% от височината на прешлена се увеличава с 13%.

С помощта на логистичен регресионен анализ установихме сигнификантно, че с увеличаването на Modic II лезиите 5,8 пъти нараства вероятността размерът им да е над 25% от прешленната височина, а с увеличението на броя на засегнатите прешлени същата вероятност нараства 7,46 пъти.

Посредством Хи-квадрат тест и Phi-тест (за категориални променливи) установихме, че при наличие на Modic II лезии с висока вероятност размерът им е над 25% от височината на прешлена.

Несъмнено проверката на хипотезите за Modic II доказва, че честотата на лезиите, броят на засегнатите прешлени и размерите на лезиите еволюират (количествен и качествен аспект) с възрастта в лумбалните прешлени на жени между 50- и 65-годишна възраст.

Епидемиологичното проучване не само отговаря на поставените задачи, но и повдига редица въпроси за нови научни проекти. Необходимо

е по-нататъшно проучване за значението на Modic II не само за локално-то намаляване на костната плътност, но и за развитието на генерализирана остеопороза. Какъв е естественият му ход: дали с нарастването на възрастта и/или с напредване на постменопаузалния естрогенов дефицит, и/или с нарастване на лумбалната дегенеративна патология е развитието на Modic I в Modic II?

Дали Modic II е рисков фактор, или маркер за възраст, естрогенов дефицит, дегенеративна лумбална патология, локална или генерализирана остеопороза?

Възможно е посочените по-горе находки, свързващи нарастването на обема на мастния костен мозък с намаляването на костната плътност, измерена с двойноенергийна абсорбциометрия, да са фалшиво изкривени. Някои автори доказват, че с увеличение на мастния костен мозък фалшиво намалява измерената с двойноенергийна абсорбциометрия костна плътност, което вероятно се дължи на особеностите на методиката (Sorensen, 1990; Griffith et al., 2013; Bolotin, 1998; Bolotin et al., 2001; Bolotin, 2007).

ХЕМАНГИОМИ

При изследваните (n=200) честотата на хемангиомите бе 34% (n=69), като от изследваните прешлени (n=800) в 14% (n=112) намерихме хемангиоми. По литературни данни на базата на аутопсионни проучвания честотата на вертебралните хемангиоми сред населението е около 10.7% (Schmorl et al., 1971). Тези данни обаче вероятно са фалшиво негативни, тъй като са базирани основно на аутопсионни данни, докато модерните образни методи могат да разграничат дори изключително малки по размер лезии. Вертебралните хемангиоми засягат по-често жени, отколкото мъже, а с напредване на възрастта се увеличава заболяемостта. Предилекционни места за вертебралните хемангиоми са лумбал-

ният и торакалният отдел на гръбначния стълб (Schmorl et al., 1971). Данните и от съвременни проучвания (Bazzin et al., 2009; Fechner et al., 1993; Rasool 2009; Slon et al., 2015) представят също по-ниска честота от установената в нашето проучване. Как бихме могли да обясним тази разлика?

Епидемиологията на вертебралните хемангиоми варира широко в зависимост от пола, възрастта и региона на интерес при изследване (напр. различни отделни от гръбначния стълб), както и в зависимост от асоциираните придружаващи заболявания (травми, дегенеративна дискова болест, остеопороза, захарен диабет и др.) (Schmorl, 1971; Slon et al., 2016). Лумбалгията няма влияние върху епидемиологията на вертебралните хемангиоми (Slon et al., 2016). Диагностичният подход (аутопсионни серии, КТ, MRI и т.н.), техните специфични особености и критерии, както и хомогенността на изследваните групи влияят върху финалния резултат. Големият полиморфизъм на комбинираната припокриваща се патология на лумбалния отдел на гръбначния стълб при възрастните (Modic тип I, Modic тип II, костни тумори, метастази и др.), съпроводено с различните видове хемангиоми (типични/атипични, различаващи се по форма, размер, обем, брой, локализация), затруднява в известна степен проучванията с подобен на нашия дизайн (Rosen et al., 2013; Sirakova et al., 2019).

В изследваната група с хемангиоми типичните бяха срещнати в 99% от случаите (n=118), а атипичните – само в 1% (n=1). Това съответства на заболяемост от 0,5% (n=1) и кореспондира с по-голяма част от данните, публикувани в литературата, че атипичните хемангиоми са относително рядка патология (Gaudino et al., 2015; Laredo et al., 1986; Muto, 2004; Pastushyn et al., 1998; Pressney et al., 2013; Ross et al., 1987; Slon et al., 2016).

Предложените критерии за размера на хемангиомите имат ниска възпроизводимост (Caula et al., 2016; Slon et al., 2016). Въпреки че фор-

мата на вертебралните хемангиоми е най-общо овална, всъщност те са доста хетерогенни, което води до влошено оценяване на техните общи/тотални обеми/площ особено при наличие на повече от един хемангиом в един прешлен. Поради това ние се ограничихме с използването на критерия, предложен от Barzin and Maleki (2009), за размери на хемангиомите под и над 10 mm. В 83% от случаите (n=99) размерът на хемангиомите бе под 10 mm, а при 17% (n=20) бе над 10 mm. Нашите резултати са сходни с тези, докладвани от Barzin и Slon (Slon et al., 2015; Barzin and Maleki, 2009).

При 59% от пациентите с вертебрални хемангиоми лезиите бяха поне две, а при 55% бяха ангажирани два или повече прешлена. Тези находки са два пъти повече от докладваните от Slon et al. (2015) – 27,5% и Barzin and Maleki (2009) – 33%. Вероятно обяснение на това значително несъответствие би могла да е разликата в демографските характеристики на индивидите, както и използваните различни образни методики. Например установяването на вертебралните хемангиоми с КТ изследване, използвано от Cross et al. (2000), е било възможно само в около 80% от случаите.

При проверката на хипотези, свързани с хемангиомите, се фокусирахме върху зависимостта им от възрастта. За наше учудване не установихме с линеен регресионен анализ и корелационен анализ на Pearson статистически достоверна зависимост между възрастта и: броя на хемангиомите; броя на засегнатите от хемангиоми прешлени; наличието на един или повече хемангиоми в една пациентка. Нямаше достоверна зависимост и между възрастта и размера на хемангиомите под/над 10 mm. Тези резултати са в противоречие с данните на Schmorl (1971), Slon et al. (2016) и други автори. Техните предположения са, че естрогенната експозиция увеличава броя и размерите на хемангиомите. Поради това те са повече при жените, увеличават се и нарастват като размери с възрастта.

Повечето автори, провеждащи подобно на нашето изследване, са включили в него и мъже, и жени в много широк възрастов диапазон – от младостта до дълбока старост (Slon et al., 2015; Barzin и Maleki, 2009; Rasool, 2009). Логично техните осреднени резултати са доста по-различни от нашите, получени от хомогенна група жени на възраст между 50 и 65 г. – период, в който голямата естрогенова стимулация е приключила.

Втори основен проблем, върху който се концентрирахме, бяха детерминантите за големината на хемангиомите. Основание за това ни дадоха убедителните достоверни данни на Slon et al. (2016), които установяват асоциация на средните по големина вертебрални хемангиоми с остеопорозата.

С помощта на Хи-квадрат тест и Phi-тест установихме, че при наличие на хемангиом съществува значима, висока корелация с размерите на хемангиома под 10 mm. С помощта на логистичен, регресионен анализ установихме, че с увеличаване броя на засегнатите прешлени се увеличава с 82,75 пъти вероятността размерът им да е под 10 mm. С други думи, вероятността да са с размер под 10 mm се увеличава 155,9 пъти.

Всички тези факти доказват, че хемангиомите са типични, чести, множествени, засягат повече от един прешлен и са с размери под 10 mm. За съжаление, не открихме подобни епидемиологични изследвания, с които да сравним нашите данни.

КЛИНИЧНА ДЕНЗИТОМЕТРИЯ

До момента в световен мащаб няма нито проучване върху изолираната ниска костна плътност на един прешлен при жени, изследвани с DXA, нито такава, насочено към оценка на възможностите на DXA като

образна методика да предвижда и диагностицира вертебрална патология на базата на параметри от изследването.

Вероятно обяснение за изолираната ниска костна плътност на един прешлен от лумбалния отдел на гръбначния стълб от DXA изследване при жени, би могло да бъде наличие/отсъствие на вертебрална абнормност в самия прешлен или в околните (Bonnick et al., 2013; Rosen et al., 2009).

В официалните препоръки на ISCD от 2019 се обсъжда, че абнормният прешлен трябва да бъде изключен от анализа, но не съществува алгоритъм за по-нататъшно поведение (ISCD, 2019).

Мощността на рентгеновото изследване при DXA машините е ниска, поради което при установяване на костна патология, тя е сигурна. Невизуализирането на такава или неустановяването на по-ниска/повисока костна плътност в променения прешлен не може да изключи наличието на заболяване (Bonnick et al., 2013; Sirakova et al., 2018).

Рентгеновото изследване несъмнено притежава своето място в изобразяването на остеопоротичните изменения (Anil et al., 2010). Конвенционалната рентгенография все пак е по-малко чувствителна за диагностицирането на остеопорозата. Сигурен дискриминационен критерий за визуално потвърждаване на остеопороза с рентгеново изследване е при разлика в BMD над 30% (Bonnick et al., 2013). Това прави препоръчаната от ISCD визуална оценка на разликата в BMD между два съседни прешлена несигурна (ISCD, 2015; ISCD, 2019).

Значително висока честота и коморбидност с лумбални костни метаболитни заболявания се установява от редица проучвания, сходни на нашето (Bonnick et al., 2013; Anil et al., 2010). Schneider et al. (2006) отк-

риват, че болестността на остеопорозата при жени с остеоартрит е 14,4%. Наблюдаваната честота на вертебралните хемангиоми варира между 10 и 27%, базирано на аутопсионни проучвания, данни от MRI и рентгенографии (Barzin and Maleki, 2009; Slon et al., 2016). Дегенеративни промени тип Modic II в лумбалния отдел на гръбначния стълб засягат между 15 и 70% от изследваните кохорти в зависимост от методологията на проучването и изследваната група (Modick et al., 1988; Wang et al., 2012; Griffith, 2013; Justesten et al., 2001).

Различната, разнообразна, скрита (невизуализираща се) на DXA изследването лумбална патология би могла да се манифестира единствено при разлика повече 1 SD T-score между два съседни лумбални прешлена (L1-L4) без видима абнормност (Bonnick et al., 2013; Rosen et al., 2009). Необходимо е консенсусно становище какви да бъдат следващите стъпки при установяването на такава разлика.

От проведеното епидемиологично проучване при 1,34% от изследваните се установи разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина за това. Проведеният тест за нормално разпределение на Шапиро–Уилк сочи, че разликите в T-score и в BMD са величини, които нямат нормално разпределение. Това подкрепя получените данни. Най-вероятните причини за това са: липса на логична закономерност, която да го причинява; разликите във възрастта (50-65), BMD, гено-/фенотипа и т.н. също предразполагат към случайно разпределение. Корелационният анализ на Pearson достоверно установява, че с напредването на възрастта намалява разликата в BMD, което най-вероятно се дължи на увеличаването на честотата на дегенеративните промени с възрастта. Последните вероятно са най-честата причина за повишаване на костната плътност на прешлените при възрастни.

DXA И MRI

Сериозно предизвикателство за проучването бе идентифицирането на причините за разликата от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина (от DXA изследването), която би могла да я обясни.

Наред с всички изброени дотук проблеми, които ни затрудняваха, ще изложим и още някои допълнителни. Проблемът (хемангиом, Modic II и т.н.) би могъл да бъде в прешлена с по-ниска костна плътност, но би могъл да се разполага в съседния му прешлен с по-висока костна плътност. Това наложи броят на изследваните групи да се удвои. При изследванията с MRI в около половината от случаите не установихме патология в прешлена с по-ниска костна плътност или съседните му. В тези случаи разликата в плътността би могла да се обясни с различното натоварване на прешлените от различните функционални двигателни сегменти; алгодистрофия поради прилежаща дископатия/дискова херния и т.н., но това е доста спекулативно. При изследванията с MRI на прешлените в зоната на интерес (L1-L4) установихме само хемангиоми и Modic II. Не се изобразиха метастази и друга тежка лумбална патология, която бе изключена само анамнестично. В опитите си да получим хомогенни групи за статистическа обработка, се наложи да анализираме общо 8 групи, в които бяха включени между 6 и 51 пациентки. Част от трудностите, с които се сблъскахме, сме представили в клиничните случаи. Сериозно ни затрудни и липсата на подобни проучвания на други автори, от които бихме могли да се поучим и да съпоставим резултатите си.

Установихме, че причините за разлика над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която би могла да я обясни, са: в 46,6% от случаите – всякакви хемангиоми или Modic II, а в 53,4% не се установява MRI патология. Тези резултати са от най-хомогенната група от 45 пациентки. По-голямата група от 51 пациентки представя

почти същите резултати – 50,9% с хемангиом/и или Modic II и 49,1% без MRI патология. Всички по-малки много хомогенни групи подкрепят изложените резултати.

При наличие на хемангиом с размери над 10 mm или Modic II с размер над 25% от прешленната височина на L1-L4 в 75% от случаите има разлика над 1 SD T-score в сравнение със съседните прешлени без видима абнормност (която може да я обясни), а в 25% няма такава разлика. Резултатите са от групата на 28 пациентки, обединяваща всички големи хемангиоми или Modic II. По-малките групи подкрепят резултатите. Винаги при наличие на Modic II с размери над 25% от вертикалния диаметър на прешлена се наблюдава разлика в костната плътност, по-голяма от 1 SD T-score спрямо съседния прешлен. Големите хемангиоми с размери над 10 mm намаляват, увеличават или не променят костната плътност. Може би причината за това са не само размерите, но и структурата на лезиите – кавернозна или капилярна. За съжаление, това би могло да се установи с компютърна томография с контрастно усилване, а нашето изследване бе с MRI.

При проверката на хипотези с логистичен линеен регресионен анализ установихме предиктивната стойност на разликата от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява. Сигнификантно се доказва, че с нарастването ѝ се увеличава 12,29 пъти вероятността в засегнатия прешлен да има Modic II или хемангиоми; 11,37 пъти нараства вероятността да има само Modic II и 7,45 пъти – вероятността да има само хемангиом. Резултатите са убедителни и несъмнени. Поради липса на изследвания при хора, те се подкрепят от патофизиологични изследвания при експериментални животни. Например при мишки, на които е инжектиран RANK-L, се стимулира не само остеокластното образуване и диференциация с последваща костна резорбция, но се наблюдава и увеличаване на мастнотрансформирания костен

мозък (Weitzmann and Ofotokun, 2016). От друга страна, костната тъкан и съдовият метаболизъм са тясно свързани, като на молекулно ниво има механизми, по които те си взаимодействат. Редица автори доказват в свои проучвания, че както артериите могат да повлияват костта, така и обратното (Demer and Tintut, 2009; Namerman, 2005). Най-общо едно нарушение в съдовото русло може да влоши костната плътност, както и обратното.

Не се отчете сигнификантна зависимост между разликата в BMD между два съседни прешлена, нито за наличието на Modic II, нито за наличието на хемангиом. Този резултат не само не е в противоречие с доказаната сигнификантна зависимост на предиктивната стойност на разликата от над 1 SD T-score, изложена по-горе, а напротив – дори я подкрепя.

Обяснението е в това, че BMD представлява количеството калций (в грамове) на квадратен сантиметър площ и е абсолютна стойност, а не производна величина като T-score. По правило BMD нараства от L1 към L4, докато T-score не се променя и разликата между два съседни прешлена е под 1 SD.

VIII. ИЗВОДИ

1.1. **Болестността от Modic II** в L1-L4 на изследваната група е 69%, като са засегнати 41% от изследваните 800 прешлена. При 63% от пациентите с Modic II поне една от лезиите е с размери над 25% от предно-задния размер на endplate (кортикалната вертебрална пластинка, прилежаща към междупрешленния диск) и/или височината на лумбалния прешлен (L1-L4), на който и да е централен сагитален MRI срез. При наличие на Modic II 93% от пациентите имат две или повече лезии, а при 89% са засегнати два или повече прешлени.

1.2. Съществува слаба корелация между **възрастта на пациентките и броя на засегнатите прешлени**, както и между възрастта и **Modic II лезиите при една пациентка**. С всяка година от напредването на възрастта вероятността за наличието на Modic II се увеличава с 6,6%. С всяка година от напредването на възрастта на пациентите вероятността размерът на Modic II лезиите да е над 25% се увеличава с 13%, а се намалява с 9% той да е под 25%.

1.3. С увеличаването на броя на засегнатите прешлени с Modic II се повишава 7,46 пъти **вероятността размерът на лезиите да е над 25%** от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина и само с 23% – размерът да е под 25%. При наличие на Modic II в лумбалния отдел на гръбначния стълб е умерена вероятността той да е с размер под 25%, но е висока да бъде над 25%.

2.1. **Болестността от хемангиоми** в телата на прешлените в L1-L4 на изследваната популация се наблюдава в 34% от изследваните пациенти, докато от изследваните 800 прешлена в 14% намерихме хемангиом/и. Типични хемангиоми са 99,16%, а атипичен хемангиом е 0,84%. В 83% от случаите хемангиомите са с размер под 10 mm, а в 17% са над 10 mm.

2.2. В 59% от засегнатите прешлени хемангиомите бяха **множествени**, а в 41% единични. При 45% от пациентите е засегнат само един прешлен, а при 55% – два или повече.

2.3. Няма значима зависимост между **възрастта** и наличието на **хемангиоми**, броя на хемангиомите в една пациентка, броя на засегнатите от хемангиомите прешлени в една пациентка и големината им под и над 10 mm.

2.4. Установи се висока зависимост между **наличието на хемангиоми и размера на хемангиома** под 10 mm. Умерена е зависимостта при хемангиомите с размери над 10 mm. С увеличаването на броя на засегнатите прешлени, се увеличава с 82,75 пъти вероятността размерът им да бъде под 10 mm и само с 97% размерът им да бъде над 10 mm. Беше установено, че с увеличаване броя на хемангиомите в лумбалните прешлени вероятността размерът им да бъде под 10 mm нараства 155,9 пъти, докато вероятността размерът им да бъде над 10 mm нараства само със 72,8%.

3. При изследваната кохорта стана ясно, че при 1,34% има **разлика над 1 SD T-score** между два съседни прешлена без видима причина, която би могла да я обясни. С напредването на възрастта същата разлика, но изразена с BMD, намалява с умерена статистическа достоверност.

4. **Причините за разлика над 1 SD T-score** между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява, са: в 46,6% от случаите – всякакви хемангиоми или Modic II, а в 53,4% не се установява MRI патология, която би могла да я обясни.

5. При **наличието на Modic II** над 25% от вертикалния диаметър на прешлена или хемангиом с размери над 10 mm в 75% от случаите се установи **разлика над 1 SD T-score** без видима абнормност, която да я обяснява.

6.1. Предиктивната стойност на разликата над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност с логистичен регресионен анализ сигнификантно установява, че с нарастването ѝ с 12,29 пъти се увеличава вероятността в засегнатия прешлен да има Modic II или хемангиоми; 11,37 пъти нараства вероятността да има само Modic II и 7,45 пъти вероятността да има само хемангиом.

6.2. Не бе отчетена сигнификантна зависимост между разликата в BMD между два съседни прешлена без видима абнормност както за наличието на Modic II, така и за наличието на хемангиом.

IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучването дава дефинитивни и сигнификантни отговори на първично формулираните въпроси.

То достоверно доказва високата честота на Modic II (69%) и хемангиомите (34%) в прешленните тела L1-L4 на жени от българската популация на възраст 50-65 години. При наличието на такива промени те са множествени и засягат няколко прешлена. Докато с възрастта честотата и размерите на Modic II промените се увеличава, то хемангиомите не показват подобни зависимости.

В изследваната популация честотата на разликата от над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина, която би могла да я обясни, е ниска – 1,34%.

Причините за отклонението над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина са: 46,6% Modic II или хемангиоми. В 53,3% от случаите в засегнатия прешлен не се установява каквато и да е друга патология.

При наличие на хемангиом с размери над 10 mm или Modic II над 25% от прешленната височина на L1-L4 в 75% от случаите има разлика над 1 SD T-score в сравнение със съседните прешлени, а в 25% няма такава разлика.

Предиктивната стойност за етиологията и клиничната значимост на ниската костна плътност на един прешлен в лумбалния отдел на гръбначния стълб при жени, изследвани с DXA, установена с логистичен регресионен анализ, сигнификантно посочва, че с нарастване на T-score разликата (над 1 SD) между два съседни прешлена 12,29 пъти се увеличава вероятността в този прешлен да има Modic II или хемангиоми; 11,37 пъти нараства вероятността да има само Modic II и 7,45 пъти вероятността да има само хемангиом.

Необходим е и консенсус за приемане на препоръки за поведение при установяване на прешлен с разлика над 1 SD T-score между два съседни прешлена, освен препоръките на ISCD 2019 за изключване от анализа.

Х. ПРИНОСИ

1. За първи път в РБългария е проведено епидемиологично MRI изследване за наличието на мастна дегенерация тип Modic II в лумбалния сегмент на гръбначния стълб (L1-L4) при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

2. Проведено е първото в България епидемиологично MRI изследване за хемангиоми в лумбалния отдел на гръбначния стълб (L1-L4) при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

3. Проведено е първото в света представително епидемиологично проучване за разлика над 1 SD между два съседни лумбални прешлена на DXA изследване без видима абнормност, която да я обяснява, при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

4. Проведено е първото в света сравнително изследване с MRI и DXA за установяване причините за разлика над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

5. Проведено е първото в света изследване за установяване на влиянието на вертебралните хемангиоми с размери над 10 mm и Modic II над 25% (от предно-задния диаметър на вертебралния endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез) върху T-score и BMD на засегнатите прешлени чрез паралелни сравнителни изследвания с MRI и DXA при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

6. Проведено е първото в света изследване за установяване на предиктивната стойност за етиологията и клиничната значимост на разликата над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява, при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

XI. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикувани статии в научна периодика

1. Sirakova K, Gerganova A, Temelkova N. Prevalence in apparently healthy postmenopausal women of more than 1 SD T-score difference between two adjacent lumbar spine vertebrae (L1-L4) without any identifiable cause, *Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences* (под печат)
IF: 0,321

2. Sirakova K, Gerganova A, Temelkova N, Krupev M. Epidemiology of lumbar spine vertebral hemangiomas (L1-L4) on MRI scans in perimenopausal Bulgarian women. *Rentgenologiya i Radiologiya*. 2020; 59 (1):50-54.

3. Sirakova K, Gerganova A, Temelkova N, Krupev M. Epidemiology of Modic type II changes on lumbar spine (L1-L4) MRI exams of perimenopausal Bulgarian women. *Rentgenologiya i Radiologiya*. 2020; 59 (2):151-157.

Изнесени научни съобщения на конгреси и научни форуми

1. Сиракова, К., А. Герганова, П. Попиванов. Епидемиология на хроничната лумбалгия при жени диагностицирана с ЯМР (постер), Национален конгрес по ревматология, 31.05-03.06.2018, Плевен.

2. Сиракова, К., Н. Темелкова, П. Попиванов. Сравнение на заболявания на лумбалния гръбнак при изследвания с ЯМР и DXA (доклад), Национален конгрес по ревматология, 31.05-03.06.2018, Плевен.

3. Сиракова, К. и П. Попиванов. Съвременна диагностика на “Low back pain” при жени с MRI и клинична дензитометрия (доклад), Летен университет, 30.06.2018, Банско.

4. Сиракова, К., А. Герганова, П. Попиванов. Лумбалгия и клинична дензитометрия (постер), XI национален конгрес по ендокринология, 11-13.10.2018, Пловдив.

5. Sirakova, K., N. Temelkova, A. Gerganova, P. Popivanov. The rate and probable reasons for difference of above 1 SD T-score between 2 adjacent vertebrae in DXA scans (Poster Presentation – P841), Osteoporosis Int. Suppl. 1 April 2018, p. 415, WCO IOF-ESCEO 19-22 April 2018, Krakow, Poland.

6. Sirakova, K., N. Temelkova, A. Gerganova, P. Popivanov. The rate of Modic II findings on MRI in postmenopausal women and bone mineral density (Poster Presentation – P618), WCO IOF-ESCEO 04-07 April 2019, Paris, France.

7. Sirakova, K., N. Temelkova, A. Gerganova, P. Popivanov. The rate of lumbar vertebral haemangiomas in postmenopausal women and bone mineral density (Poster Presentation – P619), WCO IOF-ESCEO 04-07 April 2019, Paris, France.

XII. ДЕКЛАРАЦИИ

Административна регулация

Проучванията са извършени в периода от 01.03.2017 г. до 01.09.2019 г., а цитираните данни са получени след съответните разрешения от Изпълнителните директори на УМБАЛ “Александровска” ЕАД и УМБАЛ “Св. Иван Рилски” ЕАД – София, съответно от ръководителите на клиниките и отделенията на болниците.

Етични и законови норми

Декларирам, че при работата си над дисертацията съм спазила изискващите се етични и законови норми. Всички изследвания са провеждани конфиденциално, доброволно, след информирано съгласие, съобразно Правата на пациентите и етичните и законови изисквания за провеждане на клинични проучвания.

Конфликт на интереси

Декларирам, че нямам конфликт на интереси, свързан с работата ми над дисертацията.

Декларация за конфиденциалност

Потвърждавам, че дисертацията не съдържа информация за физически или юридически лица, която включва лични данни, търговска тайна или друга поверителна информация, различна от тази, която е нормално обществено достояние. Извършените изследвания са строго анонимни и по събраните материали не могат да се идентифицират конкретни индивидуални вярвания, здравословно състояние и т.н.

Декларация за оригиналност

Декларирам, че настоящият дисертационен труд е изцяло авторски продукт и при неговото разработване не са били използвани, в нарушение на авторските права, чужди публикации и разработки. Цитиранията са извършени по общоприетите правила.

Авторско право

Авторските права на тази дисертация остават на автора.

Достъп до информация

Съгласен съм дисертацията ми да бъде предоставяна при поискване по силата и според обичайните правила за достъп до информация.

ХІІІ. БИБЛІОГРАФІЯ

1. Боянов, М. – Клинична рентгенова денситометрия и количествен ултразвук на костите, С., ЦМБ – МУ – София, 2006, 240 с.
2. Боянов, М. – Рентгенова остеоденситометрия и количествен ултразвук на костите. Ръководство за лекари и оператори на остеоденситометрични апарати, София, ЦМБ – МУ – София, 2007, 254 с.
3. Дянков, Л. (ред.) – Рентгенова диагностика на ендокринните заболявания, С., Мед. и физкулт., 1990.
4. Калевски, С. – Задна декомпресивна и стабилизираща хирургия при торакална и лумбална нестабилност, Варна, Стено, 2013.
5. Сиракова, К. и сътр. – Епидемиология на хроничната лумбалгия при жени диагностицирана с ЯМР (постер), Национален конгрес по ревматология, 31.05–03.06.2018, Правец.
6. Сиракова, К. и сътр. – Сравнение на заболявания на лумбалния гръбнак при изследвания с ЯМР и DXA (доклад), Национален конгрес по ревматология, 31.05-03.06.2018, Правец.
7. Сиракова, К. и П. Попиванов – Съвременна диагностика на “Low back pain” при жени с MRI и клинична денситометрия (доклад), Летен университет, 30.06.2018, Банско.
8. Сиракова, К., А. Герганова, П. Попиванов – Лумбалгия и клинична денситометрия (постер), XI Национален конгрес по ендокринология, 11-13.10.2018, Пловдив.
9. Табаков, С. Компютъртомографска денситометрия (дисертация), Пловдив, 1988.
10. Adams JE. Radiogrammetry and radiographic absorptiometry. Radiologic Clinics. 2010 May 1; 48(3):531-40.
11. Aich RK, Deb AR, Banerjee A, Karim R, Gupta P. Symptomatic vertebral hemangioma: treatment with radiotherapy. Journal of cancer research and therapeutics. 2010 Apr 1; 6(2):199.
12. Alexander J, Meir A, Vrodos N, et al. Vertebral hemangioma: an important differential in the evaluation of locally aggressive spinal lesions. Spine (Phila Pa 1976) 2010; 35:E917-20.
13. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R. Effects of conjugated equine estrogen

- in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.
14. Anil G, Guglielmi G, Peh WC. Radiology of osteoporosis. *Radiologic Clinics*. 2010 May 1; 48(3):497-518.
 15. Arana E, Kovacs FM, Royuela A, Estremera A, Asenjo B, Sarasibar H, Amengual G, Galarraga I, Alonso A, Casillas C, Muriel A. Modic changes and associated features in Southern European chronic low back pain patients. *The Spine Journal*. 2011 May 1; 11(5):402-11.
 16. Arlot ME, Burt-Pichat B, Roux JP, Vashishth D, Bouxsein ML, Delmas PD. Microarchitecture influences microdamage accumulation in human vertebral trabecular bone. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008 Oct; 23(10):1613-8.
 17. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, Delmas PD, Meunier PJ. Histomorphometric and μ CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008 Feb; 23(2):215-22.
 18. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, Silverman S. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *Journal of clinical densitometry*. 2008 Jan 1; 11(1):75-91.
 19. Baroncelli GI. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. *Pediatric research*. 2008 Mar; 63(3):220-8.
 20. Barzel US. Recommended testing in patients with low bone density. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003 Mar; 88(3):1404-5.
 21. Barzin M, Maleki I. Incidence of vertebral hemangioma on spinal magnetic resonance imaging in Northern Iran. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2009 Mar 15; 12(6):542.
 22. Baudrez V, Galant C, Berg BC. Benign vertebral hemangioma: MR-histological correlation. *Skeletal radiology*. 2001 Aug 1; 30(8):442-6.
 23. Baum T, Kutscher M, Müller D, Räth C, Eckstein F, Lochmüller EM, Rummeny EJ, Link TM, Bauer JS. Cortical and trabecular bone structure analysis at the distal radius – prediction of biomechanical strength by DXA and MRI. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2013 Mar 1; 31(2):212-21.

24. Baum T, Müller D, Dobritz M, Wolf P, Rummeny EJ, Link TM, Bauer JS. Converted lumbar BMD values derived from sagittal reformations of contrast-enhanced MDCT predict incidental osteoporotic vertebral fractures. *Calcified tissue international*. 2012 Jun 1; 90(6):481-7.
25. Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Nardo L, Kuo D, Burghardt AJ, Masharani UB, Schwartz AV, Li X, Link TM. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and blood biomarkers in women with type 2 diabetes mellitus? *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012 Jan; 35(1):117-24.
26. Beck TJ, Lewiecki EM, Miller PD, Felsenberg D, Liu Y, Ding B, Libanati C. Effects of denosumab on the geometry of the proximal femur in postmenopausal women in comparison with alendronate. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008 Jul 1; 11(3):351-9.
27. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Leib ES, Lewiecki EM, Petak SM. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2005 Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry*. 2006 Jan 1; 9(1):4-14.
28. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, DeLuca HF, Drezner MK. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Jul 1; 89(7):3152-7.
29. Blake GM, Compston JE, Fogelman I. Could strontium ranelate have a synergistic role in the treatment of osteoporosis? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 Aug; 24(8):1354-7.
30. Blake GM, Fogelman I. The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *European journal of radiology*. 2009 Sep 1; 71(3):406-14.
31. Blake GM, Frost ML, Fogelman I. Quantitative radionuclide studies of bone. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009 Nov 1; 50(11):1747-50.
32. Blake GM, Griffith JF, Yeung DK, Leung PC, Fogelman I. Effect of increasing vertebral marrow fat content on BMD measurement, T-Score status and fracture risk prediction by DXA. *Bone* 2009; 44(3):495-501.
33. Blake GM, Griffith JF, Yeung DK, Leung PC, Fogelman I. Effect of increasing vertebral marrow fat content on BMD measurement, T-Score status and fracture risk prediction by DXA. *Bone*. 2009 Mar 1; 44(3):495-501.

34. Blake GM, Moore AE, Fogelman I. Quantitative studies of bone using ^{99m}Tc-methylene diphosphonate skeletal plasma clearance. In *Seminars in nuclear medicine* 2009 Nov 1 (Vol. 39, No. 6, pp. 369-379). WB Saunders.
35. Blake GM. Comparing BMD results between 2 similar DXA systems using the generalized least significant change. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2009; 12(3):404-6.
36. Bolotin HH. Analytic and quantitative exposition of patient-specific systematic inaccuracies inherent in planar DXA-derived in vivo BMD measurements. *Medical physics*. 1998 Feb; 25(2):139-51.
37. Bolotin HH. DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling. *Bone*. 2007 Jul 1; 41(1):138-54.
38. Bolotin HH, Sievänen H, Grashuis JL, Kuiper JW, Järvinen TL. Inaccuracies inherent in patient-specific dual-energy X-ray absorptiometry bone mineral density measurements: Comprehensive phantom-based evaluation. *Journal of bone and mineral research*. 2001 Feb; 16(2):417-26.
39. Bonnicksen S. (2013) *Bone densitometry in clinical practice*, 3rd ed., New Jersey, Humana Press, 505.
40. Borgström F, Carlsson Å, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporosis international*. 2006 Jul 1; 17(7):996-1007.
41. Borgström F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdou P, Ornstein E, Lunsjö K, Thorngren KG, Sernbo I. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporosis International*. 2006 May 1; 17(5):637-50.
42. Boutroy S, Van Rietbergen B, Sornay-Rendu E, Munoz F, Bouxsein ML, Delmas PD. Finite element analysis based on in vivo HR-pQCT images of the distal radius is associated with wrist fracture in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008 Mar; 23(3):392-9.
43. Bouxsein ML, Delmas PD. Considerations for development of surrogate endpoints for antifracture efficacy of new treatments in osteoporosis: a perspective. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008 Aug; 23(8):1155-67.

44. Broy SB, Cauley JA, Lewiecki ME, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: the 2015 ISCD official positions part 1: hip geometry. *Journal of Clinical Densitometry*. 2015 Jul 1; 18(3):287-308.
45. Bukhari, M. The National Osteoporosis Guideline Group's new guidelines: what is new? 2009; 327-329.
46. Bushong SC. Early effects of radiation. In: Bushong SC, editor. *Radiologic science for technologists*. St. Louis: Mosby; 1993: 559-576.
47. Cann CE, Rutt BK, Genant HK. Effect of extra osseous calcification on vertebral mineral measurement. *Calcif Tissue Int* 1983; 35:667.
48. Castel E, Lazennec JY, Chiras J, Enkaoua E, Saillant G. Acute spinal cord compression due to intraspinal bleeding from a vertebral hemangioma: two case-reports. *European Spine Journal*. 1999 Jun 1; 8(3):244-8.
49. Caula A, Metmer G, Havet E. Anthropometric approach to lumbar vertebral body volumes. *Surgical and Radiologic Anatomy*. 2016 Apr 1; 38(3):303-8.
50. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis international*. 2000 Aug 1; 11(7):556-61.
51. Chavassieux P, Karsdal MA, Segovia-Silvestre T, Neutzsky-Wulff AV, Chapurlat R, Boivin G, Delmas PD. Mechanisms of the anabolic effects of teriparatide on bone: insight from the treatment of a patient with pycnodysostosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008 Jul; 23(7):1076-83.
52. Chen HI, Heuer GG, Zaghloul K, Simon SL, Weigele JB, Grady MS. Lumbar vertebral hemangioma presenting with the acute onset of neurological symptoms: Case report. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2007 Jul 1; 7(1):80-5.
53. Chen L, Hu X, Zhang J, Battié MC, Lin X, Wang Y. Modic changes in the lumbar spine are common aging-related degenerative findings that parallel with disk degeneration. *Clinical spine surgery*. 2018 Aug 1; 31(7):312-7.
54. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, Wagman RB. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of bone and mineral research*. 2005 Jun; 20(6):962-70.
55. Chen Y, Bao J, Yan Q, Wu C, Yang H, Zou J. Distribution of Modic changes in patients with low back pain and its related factors. *European journal of medical research*. 2019 Dec 1; 24(1):34.

56. Cheong HW, Peh WC, Guglielmi G. Imaging of diseases of the axial and peripheral skeleton. *Radiologic Clinics of North America*. 2008 Jul 1; 46(4):703-33.
57. Chines A, Pacifici R, Avioli LV, Teitelbaum SL, Korenblat PE. Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis: a clinical and histomorphometric study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991 Jan 1; 72(1):140-4.
58. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramírez E, Salmerón J, Kanis JA, Cummings SR. Incidence rates and life-time risk of hip fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporosis international*. 2005 Dec 1; 16(12):2025-30.
59. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiologic Clinics*. 2010 May 1; 48(3):483-95.
60. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Mar 1; 89(3):1117-23.
61. Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK, Cannata JB, Eastell R, Felsenberg D, Gennari C, Johnell O. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporosis International*. 2004 Feb 1; 15(2):113-9.
62. Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *European journal of radiology*. 2009 Sep 1; 71(3):388-91.
63. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2014 Oct 1; 25(10):2359-81.
64. Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: combination and sequential approaches. *Current osteoporosis reports*. 2014 Dec 1; 12(4):385-95.
65. Coumans JV, Walcott BP. Incidental vertebral lesions. *Neurosurg Focus* 2011; 31(6):E17.
66. Cross JJ, Antoun NM, Laing RJ, Xuereb J. Imaging of compressive vertebral haemangiomas. *European radiology*. 2000 Jun 1; 10(6):997-1002.
67. Czerwinski E, Kanis JA, Trybulec B, Johansson H, Borowy P, Osieleniec J. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporosis international*. 2009 Aug 1; 20(8):1363-7.
68. D'Ippolito G, Diabira S, Howard GA, Roos BA, Schiller PC. Low oxygen tension inhibits osteogenic differentiation and enhances stemness of human MIAMI cells. *Bone*. 2006 Sep 1; 39(3):513-22.

69. Dasher LG, Newton CD, Lenchik L. Dual X-ray absorptiometry in today's clinical practice. *Radiologic Clinics*. 2010 May 1; 48(3):541-60.
70. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis international*. 2005 Nov 1; 16(11):1330-8.
71. De Laet C, Odén A, Johansson H, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporosis international*. 2005 Mar 1; 16(3):313-8.
72. De Roos A, Kressel H, Spritzer C, Dalinka M. MR imaging of marrow changes adjacent to end plates in degenerative lumbar disk disease. *American Journal of Roentgenology*. 1987 Sep 1; 149(3):531-4.
73. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008 Apr 1; 11(2):325-38.
74. Demer LL, Tintut Y (2009) Mechanisms linking osteoporosis with cardiovascular calcification. *Curr Osteoporos Rep* 7:42-46.
75. Dey A, McCloskey EV, Taube T, Cox R, Pande KC, Ashford RU, Forster M, de Takats D, Kanis JA. Metacarpal morphometry using a semi-automated technique in the assessment of osteoporosis and vertebral fracture risk. *Osteoporosis international*. 2000 Nov 1; 11(11):953-8.
76. Drinka PJ, DeSmet AA, Bauwens SF, Rogot A. The effect of overlying calcification on lumbar bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:507-510.
77. Dunnill MS, Anderson JA, Whitehead R. Quantitative histological studies on age changes in bone. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1967 Oct; 94(2):275-91.
78. Duque G. Bone and fat connection in aging bone. *Current opinion in rheumatology*. 2008 Jul 1; 20(4):429-34.
79. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003 Jun; 18(6):1051-6.
80. Elliot JR, Fenton AJ, Young T, Mansfield A, Burton C, Wilkinson TJ. The precision of digital X-ray radiogrammetry compared with DXA in subjects with normal bone density or osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2005 Jun 1; 8(2):187-90.
81. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, Felsenberg D, Ito M, Prevrhal S, Hans DB, Lewiecki EM. Clinical use of quantitative computed

- tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *Journal of clinical densitometry*. 2008 Jan 1; 11(1):123-62.
82. Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, Shepherd JA, Schousboe JT. Clinical use of quantitative computed tomography (QCT) of the hip in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD official positions – part I. *Journal of clinical densitometry*. 2015 Jul 1; 18(3):338-58.
 83. Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, Shepherd JA, Shousboe JT. Clinical use of quantitative computed tomography–based advanced techniques in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD official positions – part III. *Journal of clinical densitometry*. 2015 Jul 1; 18(3):393-407.
 84. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, Santora AC, Bauer DC, Suryawanshi S, Feldstein A, Haskell WL, Hochberg MC, Torner JC, Lombardi A. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004 Aug; 19(8):1259-69.
 85. Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, Murtagh FR, Rothman SL, Sze GK. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *The Spine Journal*. 2014 Nov 1; 14(11):2525-45.
 86. Fatokun AA, Stone TW, Smith RA. Hydrogen peroxide-induced oxidative stress in MC3T3-E1 cells: the effects of glutamate and protection by purines. *Bone*. 2006 Sep 1; 39(3):542-51.
 87. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *Journal of bone and mineral research*. 1993 Oct; 8(10):1211-7.
 88. Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *Journal of Clinical Densitometry*. 1999 Sep 1; 2(3):343-50.
 89. Favus MJ. Postmenopausal osteoporosis and the detection of so-called secondary causes of low bone density.
 90. Fechner RE, Mills SE. *Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Bones and Joints*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1993.

91. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges JA. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002 Apr; 17(4):716-24.
92. Feng Z, Liu Y, Wei W, Hu S, Wang Y. Type II Modic changes may not always represent fat degeneration: a study using MR fat suppression sequence. *Spine*. 2016 Aug 15; 41(16):E987-94.
93. Fleurence RL, Iglesias CP, Torgerson DJ. Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature. *Osteoporosis international*. 2006 Jan 1; 17(1):29-40.
94. Fleurence RL. Cost-effectiveness of fracture prevention treatments in the elderly. *International journal of technology assessment in health care*. 2004 Apr; 20(2):184-91.
95. Fox MW, Onofrio BM. The natural history and management of symptomatic and asymptomatic vertebral hemangiomas. *Journal of neurosurgery*. 1993 Jan 1; 78(1):36-45.
96. Fraser LA, Langsetmo L, Berger C, Ioannidis G, Goltzman D, Adachi JD, Papaioanou A, Josse R, Kovacs CS, Olszynski WP, Towheed T. Fracture prediction and calibration of a Canadian FRAX® tool: a population-based report from CaMos. *Osteoporosis international*. 2011 Mar 1; 22(3):829-37.
97. Frye MA, Melton LJ, Bryant SC, et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992; 19:185-194.
98. Frost ML, Blake GM, Cook GJ, Marsden PK, Fogelman I. Differences in regional bone perfusion and turnover between lumbar spine and distal humerus: 18F-fluoride PET study of treatment-naive and treated postmenopausal women. *Bone*. 2009 Nov 1; 45(5):942-8.
99. Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Odén A, Johansson H, Kanis JA. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX™). *Osteoporosis International*. 2008 Apr 1; 19(4):429-35.
100. Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, Kuroda T, Ohta H, Hosoi T, Orimo H. Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese women. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2004 Mar 1; 22(2):104-10.

101. Gaudino S, Martucci M, Colantonio R, Lozupone E, Visconti E, Leone A, Colosimo C. A systematic approach to vertebral hemangioma. *Skeletal radiology*. 2015 Jan 1; 44(1):25-36.
102. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *Journal of bone and mineral research*. 1993 Sep; 8(9):1137-48.
103. Ghodsi SM, Rouhani R, Abdollahzade S, Khadivi M, Jouibari MF. Frequency of vertebral endplate modic changes in patients with unstable lumbar spine and its effect on surgical outcome. *Asian spine journal*. 2015 Oct; 9(5):737.
104. Gogna A, Peh WC, Munk PL. Image-guided musculoskeletal biopsy. *Radiologic Clinics of North America*. 2008 May 1; 46(3):455-73.
105. Gong G, Johnson ML, Barger-Lux MJ, Heaney RP. Association of bone dimensions with a parathyroid hormone gene polymorphism in women. *Osteoporosis international*. 1999 Apr 1; 9(4):307-11.
106. Grampp, S. (Ed.) – *Radiology of osteoporosis*, 2000.
107. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998 Sep; 13(9):1431-8.
108. Gregson CL, Dennison EM, Compston JE, Adami S, Adachi JD, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat R, Díez-Pérez A, Greenspan SL, Hooven FH. Disease-specific perception of fracture risk and incident fracture rates: GLOW cohort study. *Osteoporosis international*. 2014 Jan 1; 25(1):85-95.
109. Griffith JF, Yeung DK, Ahuja AT, Choy CW, Mei WY, Lam SS, Lam TP, Chen ZY, Leung PC. A study of bone marrow and subcutaneous fatty acid composition in subjects of varying bone mineral density. *Bone*. 2009 Jun 1; 44(6):1092-6.
110. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, Lee FK, Hong AW, Wong SY, Lau EM, Leung PC. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology*. 2005 Sep; 236(3):945-51.
111. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, Wong SY, Kwok TC, Woo J, Leung PC. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology*. 2006 Dec; 241(3):831-8.

112. Griffith JF, Yeung DK, Ma HT, Leung JC, Kwok TC, Leung PC. Bone marrow fat content in the elderly: a reversal of sex difference seen in younger subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012 Jul; 36(1):225-30.
113. Griffith JF. Bone marrow changes in osteoporosis. In *Osteoporosis and Bone Densitometry Measurements 2013* (pp. 69-85). Springer, Berlin, Heidelberg.
114. Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A. Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. *Radiographics*. 2011 Sep; 31(5):1343-64.
115. Guglielmi G, Muscarella S, Leone A, Peh WC. Imaging of metabolic bone diseases. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(4):735-54, vi.
116. Hamel ME, Sebaldt RJ, Siminoski K, Adachi JD, Papadimitropoulos E, Petrie A, Goldsmith CH. Influence of fracture history and bone mineral density testing on the treatment of osteoporosis in two non-academic community centers. *Osteoporosis international*. 2005 Feb 1; 16(2):208-15.
117. Hamerman D (2005) Osteoporosis and atherosclerosis: biological link- ages and the emergence of dual-purpose therapies. *QJM* 98:467-484.
118. Han C, Kuang MJ, Ma JX, Ma XL. Prevalence of Modic changes in the lumbar vertebrae and their associations with workload, smoking and weight in northern China. *Scientific reports*. 2017 Apr 12; 7:46341.
119. Han C, Ma X, Ma J, Wang T, Wang P. Distribution characteristics of Modic changes of lumbar endplate and its relationship with low back pain. *Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*. 2009 Dec; 23(12):1409-12.
120. Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporosis International*. 2000 Dec 1; 11:S30.
121. Hanrahan CJ, Shah LM. MRI of spinal bone marrow: part 2, T1-weighted imaging-based differential diagnosis. *American Journal of Roentgenology*. 2011 Dec; 197(6):1309-21.
122. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, Reid DM, Blake GM, Fordham JN, Fuerst T, Hadji P, Itabashi A, Krieg MA, Lewiecki EM. Peripheral dual-energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008 Jan 1; 11(1):188-206.
123. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *Bmj*. 2009 Nov 20; 339:b4229.

124. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002 Apr 1; 87(4):1586-92.
125. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Jun 1; 90(6):3215-24.
126. Holick, M. F. 25-OH-vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2005. 90(5): 3128-3129.
127. Hopkins RB, Pullenayegum E, Goeree R, Adachi JD, Papaioannou A, Leslie WD, Tarride JE, Thabane L. Estimation of the lifetime risk of hip fracture for women and men in Canada. *Osteoporosis international*. 2012 Mar 1; 23(3):921-7.
128. Hulley, S., D. Grady, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7): 605-613.
129. Hwang S, Panicek DM. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 1. Skeletal radiology. 2007 Oct 1; 36(10):913-20.
130. ISCD Official Positions 2015. <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>
131. ISCD Official Positions 2019. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/>
132. Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, Davies M, Adams J, Francis RM, Robinson J, McCloskey E. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003 Jul; 18(7):1254-60.
133. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C, Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *The Lancet*. 2006 Jan 7; 367(9504):36-43.
134. Johannesson M, Jönsson B. Economic evaluation of osteoporosis prevention. *Health Policy*. 1993 May 1; 24(2):103-24.

135. Johnell O, Borgstrom F, Jonsson B, Kanis J. Latitude, socioeconomic prosperity, mobile phones and hip fracture risk. *Osteoporosis international*. 2007 Mar 1; 18(3):333-7.
136. Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004 May; 19(5):764-72.
137. Johnell O, Kanis JA, Jonsson B, Odén A, Johansson H, De Laet C. The burden of hospitalised fractures in Sweden. *Osteoporosis international*. 2005 Feb 1; 16(2):222-8.
138. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jönsson B. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 2004 Jan 1; 15(1):38-42.
139. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporosis International*. 2004 Nov 1; 15(11):897-902.
140. Jonsson B, Kanis J, Dawson A, Oden A, Johnell O. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporosis international*. 1999 Sep 1; 10(3):193-9.
141. Jungmann PM, Li X, Nardo L, Subburaj K, Lin W, Ma CB, Majumdar S, Link TM. Do cartilage repair procedures prevent degenerative meniscus changes? longitudinal t1ρ and morphological evaluation with 3.0-T MRI. *The American journal of sports medicine*. 2012 Dec; 40(12):2700-8.
142. Justesen J, Stenderup K, Ebbesen EN, Mosekilde L, Steiniche T, Kassem M. Adipocyte tissue volume in bone marrow is increased with aging and in patients with osteoporosis. *Biogerontology*. 2001 Sep 1; 2(3):165-71.
143. Kalender WA. Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography. *Osteoporos Int* 1992; 2:82–87
144. Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporosis international*. 2005 May 1; 16(5):475-82.
145. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis international*. 2005 Jun 1; 16(6):581-9.

146. Kanis JA, Borgstrom F, Johnell O, Jonsson B. Cost-effectiveness of risedronate for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2004 Nov 1; 15(11):862-71.
147. Kanis JA, Borgström F, Johnell OO, Oden A, Sykes D, Jönsson B. Cost-effectiveness of raloxifene in the UK: an economic evaluation based on the MORE study. *Osteoporosis international*. 2005 Jan 1; 16(1):15-25.
148. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2008 Apr 1; 19(4):399-428.
149. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Dawson-Hughes B, Fuleihan GE, Johansson H. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporosis international*. 2011 Sep 1; 22(9):2395.
150. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporosis international*. 2005 Jul 1; 16(7):737-42.
151. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *Journal of bone and mineral research*. 2002 Jul; 17(7):1237-44.
152. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, Jönsson B. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporosis international*. 2005 Jan 1; 16(1):6-14.
153. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, Jonsson B. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporosis international*. 2004 Jan 1; 15(1):20-6.
154. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis international*. 2005 Feb 1; 16(2):155-62.
155. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporosis international*. 2000 Sep 1; 11(8):669-74.
156. Kanis, J. A. and J. E. Compston. NICE continues to muddy the waters of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19(8): 1105-1107.

157. Kasai S, Shimizu M, Matsumura T, Okudaira S, Matsushita M, Tsuboyama T, Nakamura T, Hosokawa M. Consistency of low bone density across bone sites in SAMP6 laboratory mice. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2004 May 1; 22(3):207-14.
158. Khan AA, Hanley DA, Bilezikian JP, Binkley N, Brown JP, Hodsmann AB, Josse RG, Kendler DL, Lewiecki EM, Miller PD, Olszynski WP. Standards for performing DXA in individuals with secondary causes of osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2006 Jan 1; 9(1):47-57.
159. Klatte TO, Vettorazzi E, Beckmann J, Puschel K, Amling M, Gebauer M. The Singh Index does not correlate with bone mineral density (BMD) measured with dual energy X-ray absorptiometry (DXA) or peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2015 May 1; 135(5):645-50.
160. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford TL, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Journal of the American Medical Association*. 2001 Feb 14; 285(6):785-95.
161. Krege JH, Siminoski K, Adachi JD, Misurski DA, Chen P. A simple method for determining the probability a new vertebral fracture is present in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2006 Mar 1; 17(3):379-86.
162. Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Barquero LD, Kaufman JJ, Lorenc R, Miller PD, Olszynski WP, Poiana C. Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008 Jan 1; 11(1):163-87.
163. Krolner B, Berthelsen B, Nielsen SP. Assessment of vertebral osteopenia-comparison of spinal radiography and dual-photon absorptiometry. *Acta Radiol Diagn* 1982; 23:517-521.
164. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am* 2010; 48(3):601-21.
165. Kuisma M, Karppinen J, Niinimäki J, Ojala R, Haapea M, Heliövaara M, Korpelainen R, Taimela S, Natri A, Tervonen O. Modic changes in endplates of lumbar vertebral bodies: prevalence and association with low back and sciatic pain among middle-aged male workers. *Spine*. 2007 May 1; 32(10):1116-22.
166. Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, Kishimoto H, Morii H, Yamamoto K, Kaneda K, Fukunaga M, Inoue T, Nakashima M, Orimo H. Alendronate reduced vertebral frac-

- ture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2004 Sep 1; 22(5):462-8.
167. Laib A, Newitt DC, Lu Y, Majumdar S. New model-independent measures of trabecular bone structure applied to in vivo high-resolution MR images. *Osteoporosis International*. 2002 Feb 1; 13(2):130-6.
 168. Lambert RG, Pedersen SJ, Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Østergaard M. Active inflammatory lesions detected by magnetic resonance imaging in the spine of patients with spondyloarthritis—definitions, assessment system, and reference image set. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2009 Dec 1; 84:3-17.
 169. Lang TF. Quantitative computed tomography. *Radiol Clin North Am* 2010; 48(3): 589-600.
 170. Langton CM, Ali AV, Riggs CM, Evans GP, Bonfield W. A contact method for the assessment of ultrasonic velocity and broadband attenuation in cortical and cancellous bone. *Clinical physics and physiological measurement*. 1990 Aug; 11(3):243.
 171. Langton CM, Ballard PA, Bennett DK, Purdie DW. A comparison of the sensitivity and specificity of calcaneal ultrasound measurements with clinical criteria for bone densitometry (DEXA) referral. *Clinical rheumatology*. 1997; 16(1):117.
 172. Langton CM, Battista S, Berger G, Evans JA, Gluer CC, Hans D, Kushkuley L, Laugier P, Nicholson P. Definition consensus workshop for the ultrasonic assessment of bone 15th December 1995 (Paris). *Clinical rheumatology*. 1997; 16(1):115.
 173. Langton CM, Evans GP, et al. "Ultrasound velocity in bone." *Clin Phys Physiol Meas* 1990; 11(2): 177-180.
 174. Langton CM, Langton DK. Male and female normative data for ultrasound measurement of the calcaneus within the UK adult population. *The British journal of radiology*. 1997 Jun; 70(834):580-5.
 175. Laredo JD, Reizine D, Bard M, Merland JJ. Vertebral hemangiomas: radiologic evaluation. *Radiology*. 1986 Oct; 161(1):183-9.
 176. Lee T, Rammohan AV, Chan A, Tan VB, Das De S, Link TM, et al. The susceptibility of the femoral neck to fracture: an assessment incorporating the effects of age-remodeling and stress reduction. *J Biomech* 2012; 45(6):931-7.
 177. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007; 18(10):1311-7.
 178. Leslie WD, Berger C, Langsetmo L, Lix LM, Adachi JD, Hanley DA, et al. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women

- and men: results from the CaMos and Manitoba cohorts. *Osteoporos Int* 2011; 22(6):1873-83.
179. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, Azimae M, Morin S, Metge C, Caetano P, Lix LM. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996–2008: the situation is not improving. *Osteoporosis International*. 2012 May 1; 23(5):1623-9.
180. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. A comparative study of using non-hip bone density inputs with FRAX(R). *Osteoporos Int* 2012; 23(3):853-60.
181. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 2011; 22(3):839-47.
182. Leslie WD, Lix LM, Langsetmo L, Berger C, Goltzman D, Hanley DA, et al. Construction of a FRAX(R) model for the assessment of fracture probability in Canada and implications for treatment. *Osteoporos Int* 2011; 22(3):817-27.
183. Leslie WD, Lix LM, Yogendran MS. Validation of a case definition for osteoporosis disease surveillance. *Osteoporos Int* 2011; 22(1):37-46.
184. Leslie WD, Majumdar SR, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA, Manitoba Bone Density Program. High fracture probability with FRAX® usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporosis International*. 2012 Jan 1; 23(1):391-7.
185. Leslie WD, Morin S, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice. *Osteoporos Int* 2012; 23(1):75-85.
186. Leslie WD, Sadatsafavi M, Lix LM, Azimae M, Morin S, Metge CJ, et al. Secular decreases in fracture rates 1986-2006 for Manitoba, Canada: a population-based analysis. *Osteoporos Int* 2011; 22(7):2137-43.
187. Lewiecki EM, Baron R, Bilezikian JP, Gagel RE, Leonard MB, Leslie WD, et al. Proceedings of the 2015 Santa Fe Bone Symposium: Clinical Applications of Scientific Advances in Osteoporosis and Metabolic Bone Disease. *J Clin Densitom* 2016; 19(1):102-16.
188. Lewiecki EM, Bilezikian JP, Cooper C, Hochberg MC, Luckey MM, Maricic M, et al. Proceedings of the Eighth Annual Santa Fe Bone Symposium, August 3-4, 2007. *J Clin Densitom* 2008; 11(2):313-24.

189. Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL, Shuhart CR, Camargos BM, Carey JJ, et al. Best Practices for Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurement and Reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *J Clin Densitom* 2016; 19(2):127-40.
190. Lewiecki EM, Binkley N, Petak SM. DXA quality matters. *J Clin Densitom* 2006; 9(4):388-92.
191. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4215-22.
192. Lewiecki EM. A clinician's perspective on the use of zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Densitom* 2008; 11(4):478-84.
193. Lewiecki EM. Review of guidelines for bone mineral density testing and treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3(3):75-83.
194. Lewiecki EM. Update on bone density testing. *Current osteoporosis reports*. 2005 Dec 1; 3(4):136-42.
195. Lidor C, Frisch B, Gazit D, Gepstein R, Hallel T, Mekori YA. Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis. *J Bone Miner Res* 1990; 5(8):871-6.
196. Limthongkul W, Karaikovic EE, Savage JW, Markovic A. Volumetric analysis of thoracic and lumbar vertebral bodies. *The Spine Journal*. 2010 Feb 1; 10(2):153-8.
197. Lin JD, Chen JF, Chang HY, Ho C. Evaluation of bone mineral density by quantitative ultrasound of bone in 16 862 subjects during routine health examination. *The British journal of radiology*. 2001 Jul; 74(883):602-6.
198. Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology* 2012; 263(1):3-17.
199. Link TM. Radiology of osteoporosis. *Canadian Association of Radiologists' Journal*. 2016 Feb; 67(1):28-40.
200. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporosis international*. 2009 Jul 1; 20(7):1131-40.
201. Lix LM, Quail J, Teare G, Acan B. Performance of comorbidity measures for predicting outcomes in population-based osteoporosis cohorts. *Osteoporos Int* 2011; 22(10):2633-43.

202. Looker AC, Orwoll ES, Johnston JR CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1997 Nov; 12(11):1761-8.
203. Lundkvist J, Johnell O, Cooper C, Sykes D. Economic evaluation of parathyroid hormone (PTH) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2006 Feb 1; 17(2):201-11.
204. Majumdar S, Genant HK. Assessment of Trabecular Structure Using High Resolution. *Bone research in biomechanics*. 1997; 40:81.
205. Makita K, Ishitani K, Ohta H, Horiguchi F, Nozawa S. Long-term effects on bone mineral density and bone metabolism of 6 months' treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues in Japanese women: comparison of buserelin acetate with leuprolide acetate. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2005 Sep 1; 23(5):389-94.
206. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254-9.
207. Martin TJ, Christiansen C, Kanis JA, Russell G. Herbert Andre Fleisch, MD: 22 July 1933-15 May 2007. *Osteoporos Int* 2007; 18(8):1019-21.
208. McCloskey EV, Johansson H, Odén A, Vasireddy S, Kayan K, Pande K, Jalava T, Kanis JA. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy – additional results from a double-blind, placebo-controlled randomised study. *Osteoporosis international*. 2009 May 1; 20(5):811-7.
209. Melton LJ, 3rd, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(3):487-93.
210. Miki T, Nakatsuka K, Naka H, Masaki H, Imanishi Y, Ito M, et al. Effect and safety of intermittent weekly administration of human parathyroid hormone 1-34 in patients with primary osteoporosis evaluated by histomorphometry and microstructural analysis of iliac trabecular bone before and after 1 year of treatment. *J Bone Miner Metab* 2004; 22(6):569-76.
211. Miller CG, Bogado CC, Nino AJ, Northcutt AR, Yu HJ, Lewiecki EM, et al. Evaluation of Quantitative Computed Tomography Cortical Hip Quadrant in a Clinical Trial With Rosiglitazone: A Potential New Study Endpoint. *J Clin Densitom* 2016; 19(4):485-91.
212. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoeck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr

- results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(4):525-35.
213. Miller, M. et al. (Ed.) - Miller's review of orthopaedics, 7th ed., 2016.
214. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology*. 1988 Jul; 168(1):177-86.
215. 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):193-9.
216. Morin S, Lix LM, Azimae M, Metge C, Caetano P, Leslie WD. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int* 2011; 22(9):2439-48.
217. Morin S, Lix LM, Azimae M, Metge C, Majumdar SR, Leslie WD. Institutionalization following incident non-traumatic fractures in community-dwelling men and women. *Osteoporos Int* 2012; 23(9):2381-6.
218. Mughal MZ, Langton CM, Utretch G, Morrison J, Specker BL. Comparison between broad-band ultrasound attenuation of the calcaneum and total body bone mineral density in children. *Acta Paediatrica*. 1996 Jun; 85(6):663-5.
219. Mughal MZ, Ward K, Qayyum N, Langton CM. Assessment of bone status using the contact ultrasound bone analyser. *Archives of disease in childhood*. 1997 Jun 1; 76(6):535-6.
220. Mukwasi C, Chibanda LS, Banhwa J, Shepherd JA. US white and black women do not represent the bone mineral density of Sub-Saharan Black Women. *Journal of Clinical Densitometry*. 2015 Oct 1; 18(4):525-32.
221. Munk PL, Peh WC. Preface. *Interventional musculoskeletal radiology*. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(3):xi-xii.
222. Muto M. 2004, *Interventional Radiology of the Spine*, Humana Press, Totowa, New Jersey, USA.
223. Nakatsuka K, Miki T, Naka H, Inaba M, Nishizawa Y. Long-term effect of intermittent cyclical etidronate on microarchitecture and quality of trabecular bone in an elderly woman with severe osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2004; 22(2):153-8.
224. Napoli N, Schwartz AV, Palermo L, Jin JJ, Wustrack R, Cauley JA, et al. Risk factors for subtrochanteric and diaphyseal fractures: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(2):659-67.

225. Nardo L, Alizai H, Virayavanich W, Liu F, Hernandez A, Lynch JA, et al. Lumbosacral transitional vertebrae: association with low back pain. *Radiology* 2012; 265(2):497-503.
226. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka I, Takaoka K, Fukunaga M, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23(2):105-9.
227. Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women \geq 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005 Jan; 20(1):131-40.
228. Newitt DC, Majumdar S, van Rietbergen B, von Ingersleben G, Harris ST, Genant HK, et al. In vivo assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius. *Osteoporos Int* 2002; 13(1):6-17.
229. Newitt DC, Van Rietbergen B, Majumdar S. Processing and analysis of in vivo high-resolution MR images of trabecular bone for longitudinal studies: reproducibility of structural measures and micro-finite element analysis derived mechanical properties. *Osteoporosis international*. 2002 Apr 1; 13(4):278-87.
230. Nicholson PH, Lowet G, Langton CM, Dequeker J, Van der Perre G. A comparison of time-domain and frequency-domain approaches to ultrasonic velocity measurement in trabecular bone. *Phys Med Biol* 1996; 41(11):2421-35.
231. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23(2):97-104.
232. Njeh CF, Langton CM. The effect of cortical endplates on ultrasound velocity through the calcaneus: an in vitro study. *The British journal of radiology*. 1997 May; 70(833):504-10.
233. Njeh CR, Fuerst T, Hans D, Blake GM, and Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot* 1999; 50:215–236.
234. Nordin, M. et al. – Basic biomechanics of the musculoskeletal system, 4th ed., 2012.
235. O’Neill TW, Cockerill W, Matthis C, Raspe HH, Lunt M, Cooper C, Banzer D, Cannata JB, Naves M, Felsch B, Felsenberg D. Back pain, disability, and radiographic

- vertebral fracture in European women: a prospective study. *Osteoporosis International*. 2004 Sep 1; 15(9):760-5.
236. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int* 1998; 8(6):599-603.
237. Ohta H, Wakitani S, Tensho K, Horiuchi H, Wakabayashi S, Saito N, et al. The effects of heat on the biological activity of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *J Bone Miner Metab* 2005; 23(6):420-5.
238. OI O, Bamidele JO, Popoola GO. Modic changes in adults with chronic low back pain in North Central Nigeria. *Journal of the West African College of Surgeons*. 2017 Apr; 7(2):77.
239. Okabe R, Inaba M, Nakatsuka K, Miki T, Naka H, Moriguchi A, et al. Significance of serum CrossLaps as a predictor of changes in bone mineral density during estrogen replacement therapy; comparison with serum carboxyterminal telopeptide of type I collagen and urinary deoxypyridinoline. *J Bone Miner Metab* 2004; 22(2):127-31.
240. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15(7):1384-92.
241. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *Journal of bone and mineral research*. 2000 Jul; 15(7):1384-92.
242. Oleksik A, Ott SM, Vedi S, Bravenboer N, Compston J, Lips P. Bone structure in patients with low bone mineral density with or without vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15(7):1368-75.
243. Orlic ZC, Raisz LG. Causes of secondary osteoporosis. *J Clin Densitom* 1999; 2(1):79-92.
244. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Phipps K, Blank J, Barrett-Connor E, Cauley J, Ensrud K, Cummings S, Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Testosterone and estradiol among older men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 Apr 1; 91(4):1336-44.
245. Otomo H, Sakai A, Ikeda S, Tanaka S, Ito M, Phipps RJ, Nakamura T. Regulation of mineral-to-matrix ratio of lumbar trabecular bone in ovariectomized rats treated with

- risedronate in combination with or without vitamin K 2. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2004 Sep 1; 22(5):404-14.
246. Pacifici R. Idiopathic hypercalciuria and osteoporosis - distinct clinical manifestations of increased cytokine-induced bone resorption? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1):29-31.
247. Papaioannou A, Joseph L, Ioannidis G, Berger C, Anastassiades T, Brown JP, Hanley DA, Hopman W, Josse RG, Kirkland S, Murray TM. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis international*. 2005 May 1; 16(5):568-78.
248. Pastushyn AI, Slin'ko EI, Mirzoyeva GM. Vertebral hemangiomas: diagnosis, management, natural history and clinicopathological correlates in 86 patients. *Surgical neurology*. 1998 Dec 1; 50(6):535-47.
249. Peh WC, Munk PL, Rashid F, Gilula LA. Percutaneous vertebral augmentation: vertebroplasty, kyphoplasty and skyphoplasty. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(3):611-35, vii.
250. Perilli E, Parkinson IH, Truong LH, Chong KC, Fazzalari NL, Osti OL. Modic (end-plate) changes in the lumbar spine: bone micro-architecture and remodelling. *Eur Spine J* 2015; 24(9):1926-34.
251. Persaud T. The polka-dot sign. *Radiology* 2008; 246:980-1.
252. Poole KE, Compston JE. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Bmj*. 2012 May 22; 344:e3211.
253. Powers C, Fan B, Borrud LG, Looker AC, Shepherd JA. Long-term precision of dual-energy X-ray absorptiometry body composition measurements and association with their covariates. *J Clin Densitom* 2015; 18(1):76-85.
254. Pressman A, Forsyth B, Ettinger B, Tosteson AN. Initiation of osteoporosis treatment after bone mineral density testing. *Osteoporosis international*. 2001 May 1; 12(5):337-42.
255. Pressney I, Main C, Thomas M, Sampson M. Atypical Vertebral Haemangiomas: A Pictorial and Literature Review. *ESSR Annual Scientific Meeting* 2013.
256. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2003; 921: 1-164, back cover.
257. Pritchard JM, Giangregorio LM, Ioannidis G, Papaioannou A, Adachi JD, Leslie WD. Ankle fractures do not predict osteoporotic fractures in women with or without diabetes. *Osteoporosis international*. 2012 Mar 1; 23(3):957-62.

258. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE, Cross JT, Owens DK. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2008 Jan 15; 148(2):141-6.
259. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Forciea MA, Owens DK. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2008 Sep 16; 149(6):404-15.
260. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkins R, Forciea MA, Owens DK. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2008 May 6; 148(9):680-4.
261. Ragi-Eis S, Zerbin CA, Provenza JR, Griz LH, de Gregorio LH, Russo LA, et al. Is it ethical to use placebos in osteoporosis trials? *J Clin Densitom* 2006; 9(3):274-80.
262. Rand T, Seidl G, Kainberger F, et al. Impact of spinal degenerative changes on the evaluation of bone mineral density with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *Calcif Tissue Int* 1997; 60:430-433.
263. Rasool HA. Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Vertebral Hemangiomas in Babylon. *Medical Journal of Babylon*. 2009; 6(3-4):637-42.
264. Recker RR, Delmas PD, Halse J, Reid IR, Boonen S, García-Hernandez PA, Supronik J, Lewiecki EM, Ochoa L, Miller P, Hu H. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008 Jan; 23(1):6-16.
265. Recker RR, Ste-Marie LG, Langdahl B, Masanaukaite D, Ethgen D, Delmas PD. Oral ibandronate preserves trabecular microarchitecture: micro-computed tomography findings from the oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe study. *Journal of Clinical Densitometry*. 2009 Jan 1; 12(1):71-6.
266. Reid IR, Gamble GD, Grey AB, Black DM, Ensrud KE, Browner WS, Bauer DC. β -Blocker Use, BMD, and Fractures in the Study of Osteoporotic Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005 Apr; 20(4):613-8.
267. Rosen CJ, Compston JE, Lian JB. *ASBMR primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. John Wiley & Sons; 2013.
268. Rosen CJ, Compston JE, Lian JB. *ASBMR primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. John Wiley & Sons; 2009 Dec 22.

269. Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122(5):409-14.
270. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Bohlman H, Delamater R, Wilber G. Lumbar spine: postoperative assessment with surface-coil MR imaging. *Radiology* 1987; 164(3):851-60.
271. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Carter JR, Mapstone T, Dengel FH. Vertebral hemangiomas: MR imaging. *Radiology*. 1987 Oct; 165(1):165-9.
272. Ross JS, Moore KR. *Diagnostic imaging: spine*. 3rd edition. Elsevier Health Sci; 2015.
273. Ross JS, Perez-Reyes N, Masaryk TJ, Bohlman H, Modic MT. Thoracic disk herniation: MR imaging. *Radiology* 1987; 165(2):511-5.
274. Rossouw JE, Anderson GL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-333.
275. Rutman AM, Kuo MD. Radiogenomics: creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging. *Eur J Radiol* 2009; 70(2):232-41.
276. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *The Lancet*. 2006 Jun 17; 367(9527):2010-8.
277. Sarkar S, Reginster JY, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Relationship between changes in biochemical markers of bone turnover and BMD to predict vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19(3):394-401.
278. Sawka AM, Boulos P, Beattie K, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, et al. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16(12):1461-74.
279. Sawka AM, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, Ioannidis G, Papadimitropoulos EA, Hopman WM, Cranney A, Hanley DA, Pickard L, Adachi JD. Health-related quality of life measurements in elderly Canadians with osteoporosis compared to other chronic medical conditions: a population-based study from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporosis international*. 2005 Dec 1; 16(12):1836-40.
280. Schmid G, Witteler A, Willburger R, Kuhnen C, Jergas M, Koester O. Lumbar disk herniation: correlation of histologic findings with marrow signal intensity changes in vertebral endplates at MR imaging. *Radiology* 2004; 231(2):352-8.
281. Schmorl G. *The Human Spine in Health and Disease*. New York and London: Grune & Stratton; 1971.

282. Schneider DL, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Clinical utility of spine bone density in elderly women. *Journal of Clinical Densitometry*. 2006 Jul 1; 9(3):255-60.
283. Schousboe JT, DeBold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. *Osteoporosis international*. 2006 Feb 1; 17(2):281-9.
284. Schrock WB, Wetzel RJ, Tanner SC, Khan MA. Aggressive hemangioma of the thoracic spine. *Journal of radiology case reports*. 2011; 5(10):7.
285. Schwartz AV, Sigurdsson S, Hue TF, Lang TF, Harris TB, Rosen CJ, Vittinghoff E, Siggeirsdottir K, Sigurdsson G, Oskarsdottir D, Shet K. Vertebral bone marrow fat associated with lower trabecular BMD and prevalent vertebral fracture in older adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Jun 1; 98(6):2294-300.
286. Segui-Gomez M, Keuffel E, Frick KD. Cost and effectiveness of hip protectors among the elderly. *International journal of technology assessment in health care*. 2002 Jan; 18(1):55-66.
287. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004 Feb; 19(2):323-9.
288. Selby PL, McCloskey EV, Robinson J, Smith IG, Potts B, Beneton MN, Kanis JA. Is a calculated total hip BMD of clinical use? *Osteoporosis international*. 2000 May 1; 11(4):368-71.
289. Shah LM, Hanrahan CJ. MRI of spinal bone marrow: part 1, techniques and normal age-related appearances. *American journal of roentgenology*. 2011 Dec; 197(6):1298-308.
290. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive summary of the 2015 ISCD position development conference on advanced measures from DXA and QCT: fracture prediction beyond BMD. *Journal of Clinical Densitometry*. 2015 Jul 1; 18(3):274-86.
291. Shouhed D, Kha HT, Richardson JA, Amantea CM, Hahn TJ, Parhami F. Osteogenic oxysterols inhibit the adverse effects of oxidative stress on osteogenic differentiation of marrow stromal cells. *Journal of cellular biochemistry*. 2005 Aug 15; 95(6):1276-83.
292. Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, Hanley DA, Cline G, Ioannidis G, Hodsman A, Josse RG, Kendler D, Olszynski WP, Marie LG. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporosis international*. 2005 Apr 1; 16(4):403-10.

293. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2006 Feb 1; 17(2):290-6.
294. Sirakova K, Temelkova N, Gerganova A, Popivanov P. The rate and probable reasons for difference of above 1 SD T-score between 2 adjacent vertebrae in DXA scans. In *Osteoporosis International* 2018 Apr 1 (Vol. 29, pp. S427-S427).
295. Sirakova K, Temelkova N, Gerganova A, Popivanov P. The rate of lumbar vertebral haemangiomas in postmenopausal women and bone mineral density. In *Osteoporosis International* 2019 Jul 1 (Vol. 30, pp. S502-S503).
296. Sirakova K, Temelkova N, Gerganova A, Popivanov P. The rate of modic ii findings on MRI in postmenopausal women and bone mineral density. In *Osteoporosis International* 2019 Jul 1 (Vol. 30, pp. S502-S502).
297. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, De Beur SJ, Khosla S, Lane NE, Lindsay R. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis international*. 2014 May 1; 25(5):1439-43.
298. Slon V, Peled N, Abbas J, Stein D, Cohen H, HersHKovitz I. Vertebral hemangiomas and their correlation with other pathologies. *Spine*. 2016 Apr 15; 41(8):E481-8.
299. Slon V, Stein D, Cohen H, Sella-Tunis T, May H, HersHKovitz I. Vertebral hemangiomas: their demographical characteristics, location along the spine and position within the vertebral body. *European Spine Journal*. 2015 Oct 1; 24(10):2189-95.
300. Sowden E, Evans B, Greenbank CM, Bukhari M, Halsey JP. Assessment of the impact of new UK guidelines on the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Rheumatology*. 2009 Feb 1; 48(2):197-8.
301. Sorenson JA. Effects of nonmineral tissues on measurement of bone mineral content by dual-photon absorptiometry. *Medical physics*. 1990 Sep; 17(5):905-12.
302. Staikou C, Stamelos M, Boutas I, Koutoulidis V. Undiagnosed vertebral hemangioma causing a lumbar compression fracture and epidural hematoma in a parturient undergoing vaginal delivery under epidural analgesia: a case report. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2015 Aug 1; 62(8):901-6.

303. Steiner RM, Mitchell DG, Rao VM, Schweitzer ME. Magnetic resonance imaging of diffuse bone marrow disease. *Radiologic Clinics of North America*. 1993 Mar; 31(2):383-409.
304. Ström O, Borgström F, Kanis JA, Jönsson B. Incorporating adherence into health economic modelling of osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2009 Jan 1; 20(1):23-34.
305. Ström O, Borgström F, Sen SS, Boonen S, Haentjens P, Johnell O, Kanis JA. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries-an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporosis international*. 2007 Aug 1; 18(8):1047-61.
306. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Zmuda JM, Bauer DC, Tyllavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004 Jul; 19(7):1084-91.
307. Szulc P, Kiel DP, Delmas PD. Calcifications in the abdominal aorta predict fractures in men: MINOS study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008 Jan; 23(1):95-102.
308. Tatard VM, D'Ippolito G, Diabira S, Valeyev A, Hackman J, McCarthy M, Bouckenooghe T, Menei P, Montero-Menei CN, Schiller PC. Neurotrophin-directed differentiation of human adult marrow stromal cells to dopaminergic-like neurons. *Bone*. 2007 Feb 1; 40(2):360-73.
309. Taylor JA, Hughes TH, Resnick D. *Skeletal imaging: atlas of the spine and extremities*. Saunders Elsevier; 2010.
310. Teichtahl AJ, Urquhart DM, Wang Y, Wluka AE, O'Sullivan R, Jones G, Cicuttini FM. Modic changes in the lumbar spine and their association with body composition, fat distribution and intervertebral disc height – a 3.0 T-MRI study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2016 Dec 1; 17(1):92.
311. Thomson, J. (Ed.) – *Netter's concise orthopaedic anatomy*, 2nd ed., 2016.
312. Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton Iii LJ. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporosis International*. 2001 Dec 1; 12(12):1042-9.

313. Tosteson AN, Jönsson B, Grima DT, O'Brien BJ, Black DM, Adachi JD. Challenges for model-based economic evaluations of postmenopausal osteoporosis interventions. *Osteoporosis international*. 2001 Oct 1; 12(10):849-57.
314. Verbeke SL, Bovée JV. Primary vascular tumors of bone: a spectrum of entities? *International journal of clinical and experimental pathology*. 2011; 4(6):541.
315. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991 Mar 1; 72(3):628-34.
316. Vinay S, Khan SK, Braybrooke JR. Lumbar vertebral haemangioma causing pathological fracture, epidural haemorrhage, and cord compression: a case report and review of literature. *The journal of spinal cord medicine*. 2011 May 1; 34(3):335-9.
317. Vokes T, Bachman D, Baim S, Binkley N, Broy S, Ferrar L, Lewiecki EM, Richmond B, Schousboe J. Vertebral fracture assessment: the 2005 ISCD Official Positions. *Journal of Clinical Densitometry*. 2006 Jan 1; 9(1):37-46.
318. Wagman RB, Marcus R. Beyond bone mineral density – navigating the laboratory assessment of patients with osteoporosis.
319. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, Hochberg MC, Vogt MT, Orwoll ES, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 May 1; 90(5):2787-93.
320. Waldegger L, Cranney A, Man-Son-Hing M, Coyle D. Cost-effectiveness of hip protectors in institutional dwelling elderly. *Osteoporosis international*. 2003 Mar 1; 14(3):243-50.
321. Wang Y, Videman T, Battié MC. Modic changes: prevalence, distribution patterns, and association with age in white men. *The Spine Journal*. 2012 May 1; 12(5):411-6.
322. Wang YX, Griffith JF, Kwok AW, Leung JC, Yeung DK, Ahuja AT, Leung PC. Reduced bone perfusion in proximal femur of subjects with decreased bone mineral density preferentially affects the femoral neck. *Bone*. 2009 Oct 1; 45(4):711-5.
323. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000 Jan 1; 85(1):231-6.

324. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008; 11(4):473.
325. Weitzmann MN, Ofotokun I. Physiological and pathophysiological bone turnover – role of the immune system. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016 Sep; 12(9):518.
326. Weber U, Hodler J, Jurik AG, Pfirrmann CW, Rofinbacht K, Kissling RO, Khan MA, Lambert RG, Maksymowych WP. Assessment of active spinal inflammatory changes in patients with axial spondyloarthritis: validation of whole body MRI against conventional MRI. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010 Apr 1; 69(4):648-53.
327. Weger M, Deutschmann H, Weger W, Kotanko P, Skrabal F. Incomplete renal tubular acidosis in 'primary' osteoporosis. *Osteoporosis international*. 1999 Sep 1; 10(4):325-9.
328. Willis MS. The Health Economics of Calcium and Vitamin D 3 for the Prevention of Osteoporotic Hip Fractures in Sweden. *International journal of technology assessment in health care*. 2002 Dec; 18(4):791-807.
329. Xu L, Chu B, Feng Y, Xu F, Zou YF. Modic changes in lumbar spine: prevalence and distribution patterns of end plate oedema and end plate sclerosis. *The British journal of radiology*. 2016 Apr; 89(1060):20150650.
330. Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E, Nakagomi Y, Shimizu N, Miyauchi A, Satomura K, Koshiyama H, Inaba M, Nishizawa Y, Jüppner H. The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune–Albright syndrome. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2005 May 1; 23(3):231-7.
331. Yonenobu K, Nakamura K, Toyama Y, editors. OPLL: ossification of the posterior longitudinal ligament. Springer Science & Business Media; 2007 Jan 15.
332. Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F, Corcaud S, Gathon HJ, Haim M, Johnell O, Jönsson B, Kanis JA, Tsouderos Y, Reginster JY. Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2002 Nov 1; 13(11).

333. Zethraeus N, Borgström F, Ström O, Kanis JA, Jönsson B. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis – a review of the literature and a reference model. *Osteoporosis international*. 2007 Jan 1; 18(1):9-23.
334. Zethraeus N, Ström O, Borgström F, Kanis JA, Jönsson B. The cost-effectiveness of the treatment of high risk women with osteoporosis, hypertension and hyperlipidaemia in Sweden. *Osteoporosis international*. 2008 Jun 1; 19(6):819-27.
335. Zhai G, Andrew T, Kato BS, Blake GM, Spector TD. Genetic and environmental determinants on bone loss in postmenopausal Caucasian women: a 14-year longitudinal twin study. *Osteoporosis international*. 2009 Jun 1; 20(6):949-53.
336. Zuo J, Joseph GB, Li X, Link TM, Hu SS, Berven SH, Kurhanewitz J, Majumdar S. In-vivo intervertebral disc characterization using magnetic resonance spectroscopy and T1ρ imaging: association with discography and oswestry disability index and SF-36. *Spine*. 2012 Feb 1; 37(3):214.
337. Zysset P, Qin L, Lang T, Khosla S, Leslie WD, Shepherd JA, Schousboe JT, Engelke K. Clinical use of quantitative computed tomography–based finite element analysis of the hip and spine in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD official positions – part II. *Journal of clinical densitometry*. 2015 Jul 1; 18(3):359-92.

XIV. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение № 1



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
АЛЕКСАНДРОВСКА

УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ АЛЕКСАНДРОВСКА ЕАД
КЛИНИКА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

София 1431, ул. "Св. Георги Софийски" №1, тел./факс: (+359 2) 9230 309; 367
1, Sv. G. Sofijski Blvd., 1431 Sofia, Bulgaria, Tel./Fax: (+359 2) 9230 309; 367

КАБИНЕТ ПО МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

ДЕКЛАРАЦИЯ

за информирано съгласие за провеждане на
магнитнорезонансно образно изследване (МРОД)

Уважаеми дами и господа,
Вие имате право да бъдете подробно информирани за магнитнорезонансното образно изследване: начина, по който се извършва изследването и евентуалните рискове от провеждането му.

Екипът на Клиниката по образна диагностика Ви предлага следната информация, отнасяща се до предстоящата Ви диагностична процедура:

1. МРОД представлява образно изследване, при което се получават статични изображения в различни равнини от предварително определена област на Вашето тяло. чрез използване на действието на два вида полета - едното е постоянно и мощно, а другото е променливо и високочестотно. Методът е безвреден, но не се препоръчва прилагането му при бременни жени в първите три месеца от бременността, чий като до момента няма сигурни данни за безвредността му върху ембриона и плода до края на този период. Не са познати странични ефекти, освен незначително локално покачване на телесната температура, което е бързопреходно.
2. В някои случаи се налага венозно прилагане на усиливащо контрастно средство (медикамент), което, макар и рядко, може да предизвика краткотрайни и обратими странични реакции като затопляне, гадене, сърцебиене, сърбеж.
3. При поставяне в апарата, наличието на метални предмети по и в тялото Ви могат да доведат до неблагоприятни последици като спиране на функционирането на кардиостимулатори (пейсмейкъри). Същите могат да опорочат изследването, водейки до деградация на получените образи.

Всички изброени по-горе разяснения нямат за цел да Ви обезпокоят. Те целят Вашата пълна информираност, за да можете да вземете решение дали да приемете предложения Ви диагностичен метод.

Правата на пациентите в Република България са гарантирани, съгласно Закона за здравето и НРД:

1. Право на достъпна и качествена медицинска помощ.
2. Право на ясна и достъпна информация.
3. Право на съгласие/право на самоопределяне, право на автономия.
4. Защита на данните отнасящи се до здравословното състояние.
5. Право на повече от едно медицинско становище относно диагнозата, лечението и прогнозата на заболяването.
6. Право на защита от насилие.

С посочената дотук информация Ви осигуряваме необходимите знания за Вашите права като пациент в Република България.

Молим Ви, да прочетете внимателно написания по-долу текст и при съгласие да подпишете!

1. ПОСТАВЯНИ ЛИ СА ВЪВ ВАШЕТО ТЯЛО?	ДА	НЕ
✓ ПЕЙСМПЪЙКЪР /ПОСТОЯНЕН КАРДИОСТИМУЛАТОР/		
✓ ИЗКУСТВЕНА СЪРДЕЧНА КЛАПА		
✓ ИМПЛАНТИРАНИ ЕЛЕКТРИЧЕСКИ УСТРОЙСТВА		
✓ КОХЛЕАРЕН ИМПЛАНТ /СЛУХОВ АПАРАТ/		
✓ КЛИПСОВЕ С МОЗЪЧНА ИЛИ ДРУГА ЛОКАЛИЗАЦИЯ		
✓ МАГНИТНИ ЗЪБНИ ИМПЛАНТАТИ		
✓ ДРУГИ МЕТАЛНИ ПРЕДМЕТИ; НЕВРОСТИМУЛАТОРИ		
✓ МЕТАЛНИ ИМПЛАНТИ (ЕНДОПРОТЕЗИ) И ДР.		
2. БРЕМЕННА ЛИ СТЕ?		
3. ИЗПИТВАТЕ ЛИ СТРАХ ОТ ЗАТВОРЕНИ ПРОСТРАНСТВА?		

1. Съгласен / съгласна съм екипът на Клиниката по Образна Диагностика при УМБАЛ "Александровска" ЕАД, да проведе мое образно изследване, обяснено ми като „Магнитно-резонансна образна диагностика“.
2. Наясно съм, че изследването е съобразено със световните норми и медицински стандарти.
3. Беше ми обяснено, че за уточняване на моето заболяване може да се наложи приемане през устата на воден разтвор на контрастно вещество и / или венозно инжектиране на контрастно средство, от което може да възникнат странични реакции изброени вт. 2
4. Спазил / а съм изискванията за подготовка на изследването, които ми бяха разяснени предварително.
5. Осигурил / а съм цялата предходна документация във връзка със заболяването ми.
6. Уведомен / а съм, че в хода на диагностичния процес могат да бъдат открити и други, неподозирани до момента патологични промени. Ако това изисква разширяване на обема на изследването и / или прилагане на други, различни методи за диагностика, то аз упълномощавам лекаря и екипа да ги извършат.
7. Наясно съм, че трябва да информирам лекаря - специалист по Образна диагностика, ръководещ провеждането на изследването, за проявени в миналото реакции към контрастни средства, храни, лекарства, йод и / или друго.....
8. Наясно съм, че при неприлагане на предписаното ми образно изследване съществуват сериозни рискове за влошаване на моето здравословно състояние.
9. Беше ми обяснено, че за успешното и технологично правилно протичане на изследването е необходимо и моето активно съдействие.

10. Уведомен / а съм, че на всеки етап в хода на изследването имам право да се откажа от по-нататъшното му провеждане, приемайки риска от незавършване на цялостния диагностичен процес. В такъв случай **направлението за медико-диагностична дейност (Бл. МЗ ЦНЗОК No.4) и / или таксата за извършване на прегледа, няма да ми бъдат възстановени.**
11. Информиран / а съм, че както при всички изследвания, така и при МРОД могат да се получат фалшиво-положителни или фалшиво-отрицателни резултати, което е по обективни причини, независещи от човешкия фактор, респ. персонала, прилагащ методиката.
12. Наясно съм, че за правилното протичане на изследването е необходимо за продължителен период от време пациентът да е спокоен и абсолютно неподвижен. Когато това е невъзможно, се налага провеждане на изследването под обща анестезия (упойка) или след седирание (приемане на успокоителни медикаменти) например при деца до 5 годишна възраст, пациенти страдащи от клаустрофобия и др. В тези случаи е необходимо осигуряване присъствието на анестезиолог (след предварителна уговорка и консултация) преди, по време на и след завършване на изследването за необходимия, съобразно стандартите, период, осигуряване на придружител на пациента. На пациента не се позволява управление на МПС и работа с опасни машини през следващите 12 часа
13. В случай на изпадане в безсъзнателно състояние или помрачено съзнание, давам предварителното си съгласие за извършването на всички диагностични и лечебни процедури, необходими за запазване на живота ми и възстановяване на съзнанието ми.
14. Информиран / а съм, че необходимите за изследването контрастни средства (медикаменти) не са включени в цената на изследването и се подsigуряват предварително от пациентите за тяхна сметка и отговорност.
15. Информирана съм, че магнитното поле има неблагоприятно влияние върху развитието на ембриона и плода в първите три месеца на бременността и че изследването се извършва единствено в животозастрашаващи състояния.
Уверявам, че към момента съм / не съм бременна, (моля отбележете вярното)
16. Декларирам, че към настоящия момент съм / не съм хоспитализиран/а (приет/а за стационарно лечение) в болнично лечебно заведение на територията на Република България, (моля отбележете вярното)
17. Декларирам, че ми бе предоставена възможност да задавам въпроси относно ползите, рисковете и опасностите, свързани с МРОД на които ми бе отговорено изчерпателно, на разбираем за мен език. Настоящата декларация ми бе разяснена и съм наясно със съдържанието ѝ, като разполагам с достатъчно време за вземането на решение. Давам съгласие за извършване на Магнитно-резонансно образно изследване (МРОД) във вид и обем, определен от лекаря - специалист по образна диагностика.

За неверни данни нося отговорност по чл. 313 от Наказателния кодекс.

ПАЦИЕНТ: ЕГН:
(име, презиме, фамилия)

Адрес: гр./с., ж.к./ул., бл./№ вх

В случай, че пациентът е непълнолетен или неспособен и не може да се подпише или да потвърди съгласието, формулярът се подписва от неговия родител, настойник, попечител или законен представител.

Пациентът не може да се подпише или да даде съгласието, защото.....

Връзката ми с пациента е и подписах настоящия формуляр от името на пациента и вместо него.

Законен представител:
(име, презиме, фамилия)

Прочетено на пациента от:
(ако той не е в състояние да прочете сам)

Дата: Подпис:
(на пациента или законния представител)

ДЕКЛАРАЦИЯ

за информирано съгласие на пациента за участие на студенти, докторанти и специализанти при провеждане на МРОД

Уважаеми дами и господа,
Клиниката по образна диагностика на УМБАЛ "Александровска" ЕАД - София е учебна база, което предполага участието на студенти, специализанти и докторанти в диагностичния процес, във връзка с което е необходимо Вашето съгласие.

Молим Ви, да прочетете внимателно написания по-долу текст и при съгласие да подпишете.

1. Съгласен / съгласна съм по време на магнитнорезонансното ми изследване да присъстват студенти, докторанти и специализанти, както и заболяването и лечението ми да бъдат дискутирани с тях.
2. Съгласен/съгласна съм студенти, докторанти и специализанти да участват в провеждането на Рентгенографията, ръководена от лекаря-специалист.
3. Информиран/а съм, че дори и да откажа да подпиша настоящата декларация не могат да ми бъдат отказани необходимото изследване, лечение и грижи.

Давам съгласието си за участие на студенти, докторанти и специализанти при провеждане на Рентгенографията.

Дата: Подпис:
(на пациента или законния представител)

Приложение № 2



УНИВЕРСИТЕТСКА МНОГОПРОФИЛНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО
ЛЕЧЕНИЕ “АЛЕКСАНДРОВСКА” ЕАД

София 1431 ул.”Св.Георги Софийски”1 Централa: 02 9230 1, факс: 02 9230 646

e-mail: umbal.alexandrovska@gmail.com; www.alexandrovska.com

ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ

за извършване на измерване на костна плътност с рентгенов апарат в Отделение по клинична денситометрия и костни метаболитни заболявания.

Измерването на костната плътност се извършва с помощта на рентгенови лъчи. Йонизиращите лъчи предават на човешкото тяло енергия.

При измерване на прешлени ефективната доза на облъчване е 2.0 uSv, при измерване на бедрената шийка 5.4 uSv, измерване на цяло тяло 3,4 uSv. А на предмишницата 0,005 uSv. Тези дози отговарят на облъчване от природния фон за 1,5 дни.

Запознат съм с посочените данни и съм съгласен/а да се извърши измерване на костна плътност

Дата:

Име и подпис:

Приложение № 3



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
МБАЛ "СВЕТИ ИВАН РИЛСКИ" ЕАД-СОФИЯ
1431, София, бул. „Акад. Иван Гешов“ 15, тел. 02 9523629
ОТДЕЛЕНИЕ ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

БАЗИСНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА РАЗЯСНИТЕЛЕН РАЗГОВОР ЗА:

Лични данни:

• **ЯДРЕНО-МАГНИТЕН РЕЗОНАНС**
(Магнитнорезонансна томография - МРТ)

За изследван регион на тялото:

• Драги Пациентки, драги Пациенти, драги Родители,
Вашата лекарка/Вашият лекар ви са ви предложили провеждането на ядрено-магнитен резонанс за да се диагностицира предполагаемо заболяване или то да бъде отхвърлено. Преди началото на изследването ще бъдете информиран относно протичането на изследването, възможните рискове и последствия както и за възможните алтернативи. Този разяснителен лист трябва да ви подготви за разговора с доктора и да документира най-важните точки.

• Какво представлява МРТ?

Ядрено магнитният резонанс служи за ясното представяне на части и региони на тялото без за това да се използват рентгенови лъчи. При него се ползва принципът на радиовълни, възникващи в хомогенно магнитно поле. При срещата им с тялото се получава сигнал (Ехосигнал), който се улавя от специални приемници и обработен по компютърен път. Този начин на изследване е особено полезен при деца. При някои случаи е необходимо поставянето на контрастно вещество (парамагнитна контрастна субстанция) с цел постигане по-ясен образ.

• Как протича изследването?

Според типа апарати или според поставените въпроси изследването протича по различен начин. Обикновено апаратът се намира в специална стая. В нея лягате на маса, която бавно ще ви придвижи в 70 -100 см. отвор на тунела на апарата. По време на изследването се чуват много силни тропачи шумове. Те са напълно нормални и се пораждат от електромагнитните превключватели. Ако се страхувате от тесни пространства, има възможност да ви бъде направено изследване под упойка. За такова изследване се обърнете към вашия лекар. Обикновено изследването продължава 30 минути, през което време се събират множество образи. По време на изследването е много важно да не мърдате изобщо и да дишате съвсем равномерно. Дори и най-малкото движение може да доведе до смущения в образите и с това да провали изследването. Това е особено важно при изследванията на гръдния кош. Алтернативни методи биха могли да бъдат ехографията, КТ и сцинтиграфия. Ако имате желание, помолете вашия лекар да ви обясни алтернативите и защо във вашия случай е избрал МРТ изследване.

• Има ли ограничения за МРТ?

При определени пациенти МРТ изследването е неприложимо. За да се избегнат определени рискове, моля да отговорите на следните въпроси.

1. Имате ли поставен пейсмейкър? да не
2. Имате ли поставени метални предмети в тялото?
(метални протези, съдови клипсове или чужди метални тела) да не
3. Провеждани ли са ви операции на сърцето или главата? да не
4. Страдате ли от алергии?
(астма, сенна хрема) да не

5. Забелязали ли сте реакции на свръхчувствителност?
(към лейкопласт, латекс, медикаменти, храни) да не

6. Жени в детородна възраст: Има ли възможност да сте бременна?
(ако да, в кой месец) да не

• **Възможни усложнения:**

По правило изследването протича без усложнения.

То не е рисковано за вас докато спазвате условията за безопасност. Някои реакции могат да се срещнат случайно.

- При използването на контрастно вещество може съвсем рядко да се срещнат странични реакции като гадене и алергии.
- Татуировки или грим (поради използвани бои с желязно съдържание) да доведат до дразнене на кожата или влошаване качеството на образите.

• **За какво да внимавате?**

Металните части, попаднали в магнитното поле, могат да доведат до нараняване. За това преди началото на изследването е необходимо да оставите следните предмети извън помещението с апарата:

- часовник, очила, обици;
- дебитни и кредитни карти;
- метални части на облеклото;
- монети, ключове и други метални предмети в джобовете;
- подвижни зъбни протези, слухови апарати.

• **В случай на отказ от изследването:**

Пациентката/Пациентът след изчерпателен разговор отказва предложеното изследване. Тя/Той получи информация относно възможните последствия (недиагностициране на болестта и нейното тежко протичане)

.....
място/дата/време

.....
подпис на лекаря
на пациентката/
пациента

• **Информирано съгласие:**

Относно планираното изследване бях/бяхме изчерпателно информирани от г-н/г-жа

Др.

В разговора ми/ни беше възможно да задам/зададем всички възникнали въпроси: относно начина и значението на изследването, относно специалните рискове и възможни усложнения, относно действията по време на изследването и техните рискове, както и за алтернативните начини на изследване.

Аз/Ние нямам/е повече въпроси чувствам/е се напълно информиран/и и след достатъчно обмисляне съм/сме съгласен/ни с предстоящото изследване.

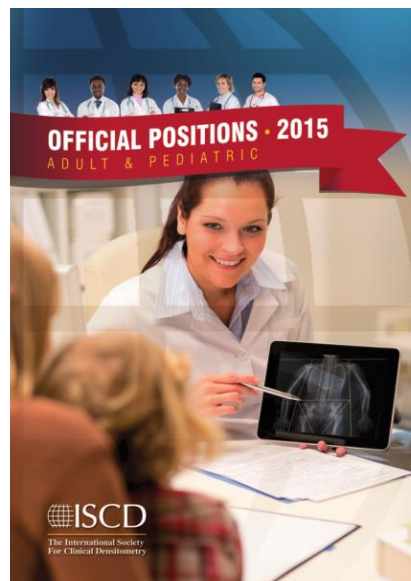
Съгласен съм с евентуалното използване на контрастно вещество.

.....
място/дата/време

.....
Подпис на пациентката/ пациента/ родителите*

Принципно са нужни подписите на двамата родители. Ако присъства подписът само на единия родител, то тогава той/тя уверява, не действа със съгласието на другия родител или че притежава правата за грижа за детето.

Приложение № 4



Central DXA for Diagnosis

- ← The WHO international reference standard for osteoporosis diagnosis is a T-score of -2.5 or less at the femoral neck.
 - The reference standard from which the T-score is calculated is the female, white, age 20-29 years, NHANES III database
 - ← Osteoporosis may be diagnosed in postmenopausal women and in men age 50 and older if the T-score of the lumbar spine, total hip, or femoral neck is -2.5 or less:*
 - In certain circumstances the 33% radius (also called 1/3 radius) may be utilized
- * Note: Other hip regions of interest, including Ward's area and the greater trochanter, should not be used for diagnosis. Application of recommendation may vary according to local requirements.
- ← Skeletal sites to measure
 - Measure BMD at both the PA spine and hip in all patients
 - Forearm BMD should be measured under the following circumstances:
 - Hip and/or spine cannot be measured or interpreted
 - Hyperparathyroidism
 - Very obese patients (over the weight limit for DXA table)
 - ← Spine Region of Interest (ROI)
 - Use PA L1-L4 for spine BMD measurement
 - Use all evaluable vertebrae and only exclude vertebrae that are affected by local structural change or artifact. Use three vertebrae if four cannot be used and two if three cannot be used
 - ← Hip ROI
 - Use femoral neck, or total proximal femur whichever is lowest
 - BMD may be measured at either hip
 - There are insufficient data to determine whether mean T-scores for bilateral hip BMD can be used for diagnosis
 - The mean hip BMD can be used for monitoring, with total hip being preferred
 - ← BMD based diagnosis classification should not be made using a single vertebra.
 - If only one evaluable vertebra remains after excluding other vertebrae, diagnosis should be based on a different valid skeletal site
 - Anatomically abnormal vertebrae may be excluded from analysis if:
 - They are clearly abnormal and non-assessable within the resolution of the system; or
 - There is more than a 1.0 T-score difference between the vertebra in question and adjacent vertebrae
 - When vertebrae are excluded, the BMD of the remaining vertebrae is used to derive the T-score
 - The lateral spine should not be used for diagnosis, but may have a role in monitoring

DXA to Detect Abnormalities in the Spectrum of AFF

- **Femur DXA images should be reviewed for localized cortical abnormalities in the spectrum of AFF.**
- **When using DXA systems to detect abnormalities in the spectrum of AFF, scanning methods that generate bilateral full-length femur images (FFI) should be used. The FFI report should state the absence or presence of abnormalities in the spectrum of AFF. If a focal cortical thickening is present on the lateral cortex, the report should state whether a lucent line is seen. Consider additional imaging when clinically appropriate.**
- **Consider bilateral FFI for detecting abnormalities in the spectrum of AFF in patients who are receiving bisphosphonate or denosumab therapy or discontinued it within the last year, with a cumulative exposure of 3 or more years, especially those on glucocorticoid therapy.**

No ISCD Official Positions, 2019

Приложение № 5

Table 1. Definitions of inflammatory lesions in the spine of patients with SpA.

DEFINITIONS	
A. Vertebral body inflammatory lesion	Increased signal in bone marrow on STIR/T2FS in a vertebral body
A1. Corner inflammatory lesion (CIL)	Inflammatory lesion at the vertebral corner, in at least one central sagittal slice
Location	Anterior CIL (aCIL): CIL at the anterior corner Posterior CIL (pCIL): CIL at the posterior corner Massive IL (MIL): A lesion that in any central sagittal slice involves both the anterior and the posterior corners and is continuous across the entire anterior-posterior vertebral diameter
Size (for aCIL and pCIL)	Large: Involvement of more than 25% of the AP diameter of original endplate and/or of the original height of the vertebra, in any central sagittal slice. Not large: Does not fulfil definition of large
Type (for aCIL and pCIL)	Regular: The inflammatory signal itself reaches the corner Dimorphic (type B): The inflammatory signal itself does not extend to the corner, but does extend to both the adjacent vertebral endplate and anterior or posterior cortex. The extreme corner of the vertebra may contain another lesion such as fat infiltration or erosion
A2. Non-corner inflammatory lesion (NIL)	Inflammatory lesion adjacent to the vertebral endplate but not involving the anterior or posterior vertebral corner in any central sagittal slice
A3. Lateral inflammatory lesion (LIL)	Inflammatory lesion adjacent to the endplate in any lateral sagittal slice
B. Facet joint or posterior element inflammatory lesion (FIL/PIL)	Increased signal in bone marrow on STIR/T2FS in: A facet of a facet joint (FIL) <i>OR</i> Another posterior element (PIL) excluding pedicle, facet, and pars interarticularis
C. Additional definitions	
Normal bone marrow signal	Bone marrow signal in the center of the vertebra, if normal
Increased signal in bone marrow	Signal intensity higher than the normal bone marrow signal
Central sagittal slices	Sagittal slices that include the spinal canal. The pedicle may be partially seen but is not continuous between the vertebral body and posterior elements
Lateral sagittal slices	Sagittal slices that are located lateral to the spinal canal. These slices do not include the spinal canal, and the pedicle must be continuous between vertebral body and posterior elements unless the slice is lateral to the pedicle

По Lambert, R. et al., 2009

Приложение № 6

Accepted Manuscript

Lumbar Disc Nomenclature: Version 2.0

David F. Fardon, MD Alan L. Williams, MD Edward J. Dohring, MD F. Reed Murtagh, MD Stephen L. Gabriel Rothman, MD Gordon Sze, MD



PII: S1529-9430(14)00409-4
DOI: [10.1016/j.spinee.2014.04.022](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2014.04.022)
Reference: SPINEE 55873

To appear in: *The Spine Journal*

Received Date: 23 July 2013
Revised Date: 17 March 2014
Accepted Date: 14 April 2014

Please cite this article as: Fardon DF, Williams AL, Dohring EJ, Murtagh FR, Gabriel Rothman SL, Sze G, Lumbar Disc Nomenclature: Version 2.0, *The Spine Journal* (2014), doi: 10.1016/j.spinee.2014.04.022.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Modic Classification (Type 1, 2, 3)⁴² – A classification of degenerative changes involving the vertebral endplates and adjacent vertebral bodies associated with disc inflammation and degenerative disc disease, as seen on MR images. Type 1 refers to decreased signal intensity on T1-weighted spin echo images and increased signal intensity on T2-weighted images, representing penetration of the end plate by fibrovascular tissue, inflammatory changes and perhaps edema. Type 1 changes may be chronic or acute. Type 2 refers to increased signal intensity on T1-weighted images and isointense or increased signal intensity on T2-weighted images, indicating replacement of normal bone marrow by fat. Type 3 refers to decreased signal intensity on both T1 and T2-weighted images, indicating reactive osteosclerosis. (See: discogenic vertebral sclerosis)

По Fardon, D. et al., 2014



Atypical Vertebral Haemangiomas: A Pictorial and Literature Review

Poster No.: P-0152
Congress: ESSR 2013
Type: Scientific Exhibit
Authors: I. Pressney¹, C. Main², M. Thomas², M. Sampson²; ¹Brighton/UK, ²Southampton/UK
Keywords: Musculoskeletal spine, Bones, CT, MR, Education, Hemangioma
DOI: 10.1594/essr2013/P-0152

Any information contained in this pdf file is automatically generated from digital material submitted to EPOS by third parties in the form of scientific presentations. References to any names, marks, products, or services of third parties or hypertext links to third-party sites or information are provided solely as a convenience to you and do not in any way constitute or imply ECR's endorsement, sponsorship or recommendation of the third party, information, product or service. ECR is not responsible for the content of these pages and does not make any representations regarding the content or accuracy of material in this file.

As per copyright regulations, any unauthorised use of the material or parts thereof as well as commercial reproduction or multiple distribution by any traditional or electronically based reproduction/publication method is strictly prohibited.

You agree to defend, indemnify, and hold ECR harmless from and against any and all claims, damages, costs, and expenses, including attorneys' fees, arising from or related to your use of these pages.

Please note: Links to movies, ppt slideshows and any other multimedia files are not available in the pdf version of presentations.

www.essr.org

	Typical	Atypical
Location	Thoracic/lumbar spine	T3-9
Gender	Slight female predominance	Slight female predominance
Number	Often multiple	Often solitary
Vertebral body	Part of vertebral body	Entire vertebral body, involves neural arch
MRI signal characteristics	High T1 and T2	Heterogenous mixed T1 and T2
Cortex	Normal	Expanded and poorly defined
'Honeycomb' appearance	Regular	Irregular
Soft tissue	Normal	Extra osseous and expanded
Para spinal vessels	Normal	Enlarged

По Pressney, C. et al., 2013

XV. БЛАГОДАРНОСТИ

Разработването на дисертационния труд не би било възможно без искрената, всеотдайна, добронамерена и доброжелателна подкрепа на моите **наставници**, които ми създадоха възможности и ме подкрепяха в трудния път на докторантурата: проф. д-р Васил Хаджидеков дмн, доц. д-р Мартин Крупев дм, д-р Марин Пенков дм, проф. д-р Боян Балев дм, доц. д-р Пламен Попиванов дм.

Не мога да не отбележа и да не благодаря на проф. д-р Боян Балев дм, който от 2015 г. ме въведе и заинтригува в материята на лумбалната патология и комплементарните възможности на MRI и DXA за изследването ѝ.

Незаменими се оказаха всеобхватната подкрепа и колегиалност от страна на екипите на Клиниката по образна диагностика и Отделението по клинична денситометрия на УМБАЛ “Александровска” и Отделението по образна диагностика на УМБАЛ “Св. Иван Рилски”.

Разбирането и всеобхватната административна помощ на изпълнителния **директор** на УМБАЛ “Александровска” ЕАД – проф. д-р Костадин Ангелов, дм, имаше ключово значение за осъществяването на интердисциплинарното проучване. Постигнатите резултати не биха били възможни без модерната MRI и DXA апаратура, с които разполага болницата.

Семейството ми осигури незаменима помощ, спокойствие и подкрепа, без които не бих могла да изготвя дисертацията.

На всички по-горе споменати бих желала да изразя дълбоката си благодарност.