

# Analiza degeneracije diska magnetskom rezonancijom u adolescenata s idiopatskom skoliozom : moguća povezanost s bolnom kralješnicom

---

Žuteliya Fattorini, Matija

Doctoral thesis / Disertacija

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:042788>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Žutelija Fattorini**

**Analiza degeneracije diska  
magnetskom rezonancijom u  
adolescenata s idiopatskom skoliozom  
- moguća povezanost s bolnom  
kralješnicom**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matija Žutelija Fattorini**

**Analiza degeneracije diska  
magnetskom rezonancijom u  
adolescenata s idiopatskom skoliozom  
- moguća povezanost s bolnom  
kralješnicom**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2017.

Disertacija je izrađena na Klinici za dječje bolesti Zagreb, Odjel za dječju ortopediju, Ambulanta za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, u sklopu projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa: *Modulacija funkcije ljudskih regulacijskih T-limfocita*, br. 072-1080229-0337.

Voditelji rada:

1. Doc. dr. sc. Alenka Gagro, dr. med., Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Josipa Huttlera 4, Osijek
2. Izv. prof. dr. sc. Tomislav Đapić, dr. med., Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 7, Zagreb

Zahvale

Velika hvala **doc. dr. sc. Alenki Gagro** na golemoj podršci, vjeri i energiji koju mi je pružila kao mentorica tijekom izrade znanstvenog rada, ali i tijekom ukupnog znanstvenog i stručnog napredovanja.

Najljepše zahvaljujem **izv. prof. dr. sc. Tomislavu Đapiću** koji mi je pomogao upoznati i naučiti područje dječje ortopedije.

Zahvaljujem i **doc. dr. sc. Tomislavu Smoljanoviću** koji je svojim znanjem, sugestijama i kritikama bitno utjecao na kvalitetu doktorata.

Zahvaljujem kolegici **Ani Tripalo Batoš, dr. med.** na iznimom trudu, upornosti i pomoći u provedbi istraživanja i očitavanju nalaza magnetske rezonancije.

Hvala svim mojim kolegama Odjela za dječju ortopediju Klinike za dječje bolesti Zagreb, a posebno **prim. dr. sc. Gordani Miličić** koja me uz puno volje i strpljenja nesebično educirala. Hvala i medicinskoj sestri **Hani Radošević** na pomoći u provedbi istraživanja.

**I na kraju, velika hvala mojoj obitelji na pomoći, strpljenju i ljubavi.**

<b>1</b>	<b>UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>DEFINICIJA I PODJELA SKOLIOZA .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>EPIDEMIOLOGIJA ADOLESCENTNE IDIOPATSKE SKOLIOZE.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3</b>	<b>ETIOPATOGENEZA ADOLESCENTE IDIOPATSKE SKOLIOZE.....</b>	<b>4</b>
	1.3.1 <i>Genetski čimbenici .....</i>	5
	1.3.2 <i>Hormoni i metabolički poremećaji.....</i>	8
	1.3.3 <i>Živčani sustav.....</i>	15
	1.3.4 <i>Rast i razvoj.....</i>	18
	1.3.5 <i>Biomehantički čimbenici .....</i>	21
<b>1.4</b>	<b>KLASIFIKACIJA ADOLESCENTNE IDIOPATSKE SKOLIOZE .....</b>	<b>22</b>
<b>1.5</b>	<b>KLINIČKA SLIKA I PREGLED KOD SUMNJE NA SKOLIOZU .....</b>	<b>26</b>
<b>1.6</b>	<b>LIJEČENJE ADOLESCENTNE IDIOPATSKE SKOLIOZE.....</b>	<b>29</b>
	1.6.1 <i>Konzervativno liječenje.....</i>	29
	1.6.2 <i>Kirurško liječenje.....</i>	34
<b>1.7</b>	<b>TIJEK BOLESTI.....</b>	<b>37</b>
<b>2</b>	<b>HIPOTEZA .....</b>	<b>41</b>
<b>3</b>	<b>CILJEVI RADA .....</b>	<b>42</b>
	3.1 <b>Opći ciljevi.....</b>	<b>42</b>
	3.2 <b>Specifični ciljevi .....</b>	<b>42</b>
<b>4</b>	<b>MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>43</b>
	4.1 <b>Nacrt istraživanja .....</b>	<b>43</b>
	4.2 <b>Ispitanici .....</b>	<b>43</b>
	4.2.1 <i>Vrsta uzorka .....</i>	44
	4.2.2 <i>Veličina uzorka.....</i>	44
	4.3 <b>Varijable.....</b>	<b>45</b>
	4.3.1 <i>Ishod.....</i>	45
	4.3.2 <i>Neovisne varijable.....</i>	45
	4.3.3 <i>Varijable čiji smo učinak statistički kontrolirali („zbunjujuće varijable“) .....</i>	46
	4.4 <b>Postupci .....</b>	<b>46</b>
	4.5 <b>Materijali.....</b>	<b>47</b>
	4.5.1 <i>Oswestry indeks nesposobnosti za križobolju .....</i>	47
	4.5.2 <i>Upitnik Društva za istraživanje skolioze za bolesnike-22r.....</i>	47
	4.5.3 <i>Radiološka obrada kralješnice.....</i>	48
	4.6 <b>Statistička analiza podataka .....</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>62</b>
	5.1 <b>Ispitanici .....</b>	<b>62</b>
	5.2 <b>Morfološke karakteristike kralješnice.....</b>	<b>64</b>
	5.3 <b>Morfološke karakteristike apeksa krivine .....</b>	<b>68</b>
	5.4 <b>Bol i funkcionalni status.....</b>	<b>71</b>
	5.5 <b>Povezanost boli s morfološkim promjenama intervertebralnog segmenta .....</b>	<b>75</b>
	5.5.1 <i>Izvorna VAS intenziteta boli.....</i>	75
	5.5.2 <i>Postojanje boli (binarizirana VAS).....</i>	81
	5.5.3 <i>Najveći intenzitet boli (gornji kvartil VAS).....</i>	89
	5.6 <b>Povezanost Schmorlovih hernija s degeneracijom diska .....</b>	<b>96</b>

5.7	Povezanost kuta inklinacije diska, kuta uklinjenosti diska i koronarne migracije s degeneracijom diska .....	97
5.8	Povezanost funkcionalnog statusa s morfološkim promjenama intervertebralnog segmenta .....	98
5.9	Povezanost kvalitete života s morfološkim promjenama intervertebralnog segmenta .....	104
6	<b>RASPRAVA .....</b>	<b>110</b>
6.1	Degeneracija diska.....	110
6.2	Schmorlove hernije.....	116
6.3	Funkcionalni status i kvaliteta života .....	120
6.4	Značenje dobivenih rezultata .....	123
6.5	Ograničenja istraživanja.....	124
7	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>125</b>
8	<b>SAŽETAK.....</b>	<b>126</b>
9	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>127</b>
10	<b>POPIS LITERATURE .....</b>	<b>129</b>
11	<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>156</b>
12	<b>PRILOZI .....</b>	<b>157</b>
12.1	Obavijest za roditelje i adolescente .....	157
12.2	Obavijest za dijete .....	159
12.3	Suglasnost za istraživanje maloljetne osobe u istraživanju .....	160
12.4	Upitnik Društva za istraživanje skolioze za bolesnike-22r .....	162
12.5	Oswestry upitnik nesposobnosti za križbolju .....	168

## Popis oznaka i kratica

AANAT	Akrilalkilamin N-acetiltransferaza
AIS	Adolescentna idiopatska skolioza
AD	Autosomno dominantno
BRAIST	Istraživanje konzervativnog (ortotskog) liječenja adolescentne idiopatske skolioze (od engl. Bracing in Adolescent Idiopathic Scoliosis Trial)
BSPTS	Barcelonska škola fizioterapije za skoliozu (od engl. Barcelona scoliosis physical therapy school)
CALM1	Kalmodulin 1 (od engl. Calmodulin 1)
CST	Cerebrospinalna tekućina
CT	Kompjuterizirana tomografija (od engl. computerized tomography)
CVSL	Centralna vertikalna sakralna linija
DD	Degeneracija diska
FSSV	Fizioterapijske skolioza specifične vježbe
GH	Hormon rasta (od engl. Growth Hormone)
GHR	Receptor za hormon rasta (od engl. Growth Hormone Receptor)
Gi	Inhibitorni guanin nukleotid-vezajući protein
GK	Gustoća kosti
GWAS	Genomske široke studije povezanosti (od engl. Genome-wide association studies)
ITM	Indeks tjelesne mase
IQR	Interkvartilni raspon
IL-6	Interleukin-6

IGF-1	Inzulinu sličan čimbenik rasta-1 (od engl. Insulin-like growth factor-1)
KUS	Kvantitativna ultrasonografija
L	Lumbalni kralješak
LbX1	Ladybird homebox 1
LHS	Leptin-hipotalamus-simpatički živčani sustav (od engl. leptin-hypothalamic-sympathetic nervous system)
LR	Leptinski receptor
MRI	Magnetska rezonancija (od engl. Magnetic Resonance Imaginig)
$M_d$	Medijan
MT1	Melatoninski receptor 1
MT2	Melatoninski receptor 2
MTR1A	Melatoniniski receptor 1A
MTR1B	Melatoninski receptor 1B
NCS	Neurocentralna sinhondroza
OR	Omjer izgleda (od engl. Odds ratio)
ODI	Oswestry indeks nesposobnosti (od engl. Oswestry Disability Index)
P	Razina statističke značajnosti; rizik od pogreške tipa I (alfa)
PA	Posteroanteriorno
PKC $\delta$	Protein kinaza C delta
r	Pearsonov koeficijent korelacije moment-produkta
SSORT	Društvo za ortopedsko i rehabilitacijsko liječenje skolioza (od engl. Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment)
SH	Schmorlove hernije
SRS	Društvo za istraživanje skolioze (od engl. Scoliosis Research Society)



SRS-22r	Upitnik Društva za istraživanje skolioze-22r (od engl. Scoliosis Research Society-22r questionnaire)
STIR	Short tau inversion recovery
SNP	Polimorfizam jednog nukleotida (od engl. single-nucleotide polymorphism)
SSEP	Somatosenzorni evocirani potencijali
SŽS	Središnji živčani sustav
SD	Standardna devijacija
ss	Stupnjevi slobode
T	Torakalni kralješak
TNF- $\alpha$	Čimbenik tumorske nekroze- $\alpha$ (od engl. tumor necrosis factor- $\alpha$ )
TLSO	Torakolumbosakralna ortoza
TPH 1	Triptofan hidroksilaza 1
VACTERL	Anomalije kralješnice, atrezija anusa, defekti srca, fistule između dušnika i jednjaka i/ili atrezija jednjaka, anomalije bubrega i radijusa, defekti ekstremiteta (od engl. Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheoesophageal fistula and/or Esophageal atresia, Renal&Radial anomalies and Limb defects)
VAS	Vizualna analogna skala
95 CI	95-postotni interval pouzdanosti (od engl. confidence interval)
$\bar{x}$	Aritmetička sredina
$\beta$	Pogreška tipa II, broj lažno negativnih nalaza
$\Delta$	Srednja razlika aritmetičkih sredina

$\eta^2$	Parcijalna Eta na kvadrat dana kao standardizirana mjera veličine učinka u analizi varijance
$\rho$	Spearmanov koeficijent korelacije ranga
$\chi^2$	Hi-kvadrat

# 1 UVOD

## 1.1 DEFINICIJA I PODJELA SKOLIOZA

Skolioza predstavlja deformitet kralješnice i dolazi od grčke riječi *skoliosis* što u prijevodu znači savijanje. Prvi opisi bolesnika sa skoliozom potječu još iz Hipokratova doba. Najčešće upotrebljavana definicija jest ona Društva za istraživanje skolioze (engl. Scoliosis Research Society, SRS) prema kojoj je skolioza trodimenzionalna deformacija kralješnice s postraničnim iskrivljenjem od 10° i više stupnjeva promatrano u frontalnoj ravnini. To je najčešći deformitet kralješnice koji se susreće u medicinskoj praksi (1).

Skolioza se može podijeliti na strukturnu i nestrukturnu. Strukturna skolioza je postranično iskrivljenje kralješnice uz rotaciju trupa kralješka u horizontalnoj ravnini. Kod nestrukturnih skolioza nema rotacije u horizontalnoj ravnini tako da govorimo o lošem držanju, odnosno lošoj posturi kralješnice.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi skolioze najčešće dijelimo prema uzroku nastanka deformiteta. Kada je skolioza dio kliničke slike neke druge bolesti, odnosno kada točno znamo što dovodi do nastanka bolesti govorimo o sekundarnim skoliozama (tablica 1).

Kongenitalne skolioze rezultat su malformacija kralješnice prisutnih kod rođenja, ali zbog utjecaja rasta na kralješnicu mogu biti vidljive tek u starijoj životnoj dobi. Te skolioze nastaju kao posljedica poremećaja nastajanja kralješka (lat. *hemivertebrae*), poremećaja segmentacije između dvaju ili više kralješaka (blok) ili njihovom kombinacijom. Prognoza kongenitalnih skolioza ovisi o tipu malformacije, a najsloženije su kombinacije unilaterale hemivertebre i kontralateralnog bloka kralješka. Većina bolesnika s kongenitalnom skoliozom (61%) ima pridružene anomalije drugih organskih sustava koje mogu biti izolirane ili dio sindroma. Kongenitalna skolioza može biti dio skupa deformacija koje osim anomalija kralješnice uključuju i atreziju anusa, defekte srca, fistule između dušnika i jednjaka i/ili

atreziju jednjaka, anomalije bubrega i radijusa te defekte ekstremiteta (od engl. Vertebral anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheoesophageal fistula and/or Esophageal atresia, Renal & Radial anomalies and Limb defects, VACTERL).

Neuromišićne skolioze mogu biti posljedica neuroloških ili mišićnih bolesti. Neurološke bolesti obuhvaćaju različite poremećaje koji dovode do lezije gornjeg ili donjeg motoneurona. Uzrok svih neuromišićnih skolioza jest nedovoljna aktivnost, odnosno oslabljeni mišićni tonus. Budući da se gubi potpora i stabilnost kralješnice pod utjecajem gravitacije i posture trupa razvija se sekundarna skolioza.

U gotovo 80% djece uzrok pojave deformiteta kralješnice nije poznat pa te skolioze nazivamo idiopatskim. Možemo ih podijeliti obzirom na dob nastanka tako da razlikujemo infantilne, juvenilne i adolescentne idiopatske skolioze (AIS). Infantilne skolioze nastaju od rođenja do treće godine života, juvenilne od treće do desete godine života, dok se adolescentne skolioze javljaju od navršene desete godine života do završetka skeletnog rasta.

**Tablica 1. Uzroci sekundarne skolioze**

<i><b>KONGENITALNI UZROCI</b></i>	<i><b>NEUROMIŠIĆNE BOLESTI</b></i>	<i><b>GENETSKE BOLESTI</b></i>	<i><b>OSTALI UZROCI</b></i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poremećaj formacije</li> <li>• poremećaj segmentacije</li>   <li>• poremećaj formacije i segmentacije</li> </ul>	<p><b>ŽIVČANI SUSTAV</b></p> <p><i>1. GORNJI MOTONEURON</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cerebralna paraliza</li> <li>• Spinocerebelarna degeneracija</li> <li>• Siringomijelija</li> </ul> <p><i>2. DONJI MOTONEURON</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliomijelitis</li> <li>• Spinalna mišićna atrofija</li> <li>• Mijelomeningocela</li> </ul> <p><i>3. BOLEST ŽIVCA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hereditarna senzomotorna neuropatija</li> </ul> <p><b>MIŠIĆNI SUSTAV</b></p> <p><i>1. MIŠIĆNA DISTROFIJA</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duchenne mišićna distrofija</li> <li>• Facioskapulohumeralna distrofija</li>   <li>• Pojasni oblik distrofije</li> <li>• Miotona distrofija</li> </ul> <p><i>2. KONGENITALNA MIOPATIJA</i></p>	<p><b>BOLEST VEZIVNOG TKIVA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marfanov sindrom,</li> <li>• Ehlers Danlos sindrom</li> <li>• Osteogenesis imperfecta</li> </ul> <p><b>NEUROFIBORMATOZA</b></p> <p><b>OSTEOHONDRODISTROFIJA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distrofična displazija</li> <li>• Mukopolisaharidoza</li> <li>• Spondiloeipifizealna displazija</li> <li>• Multipla epifizealna displazija</li> <li>• Ahondroplazija</li> </ul> <p><b>GENETSKI SINDROM</b></p>	<p><b>TRAUMA</b></p> <p><b>TUMOR</b></p>

## 1.2 EPIDEMIOLOGIJA ADOLESCENTNE IDIOPATSKE SKOLIOZE

Incidencija skolioze u adolescentnoj dobi kreće se između 1-3% (2). Pogoršanjem deformiteta incidencija se smanjuje te za deformitete  $>30^\circ$  iznosi svega 0,30%-0,50%. Incidencija skolioza prema spolu ovisi o težini deformiteta. Incidencija blagih skolioza ( $\leq 10^\circ$ ) je podjednaka u oba spola. Pojavnost umjerenih skolioza ( $\leq 21^\circ$ ) je 1,4 puta češća kod djevojčica, dok je pojavnost težih skolioza ( $>21^\circ$ ) 5,4 puta veća kod djevojčica u odnosu na dječake (3).

## 1.3 ETIOPATOGENEZA ADOLESCENTE IDIOPATSKE SKOLIOZE

Brojne studije proučavale su potencijalne uzročne čimbenike nastanka AIS, ali ostaje nepoznato jesu li promatrane pojave bile uzrok, posljedica ili slučajna koincidencija same bolesti (4). Uzrok AIS nije pronađen i bolest se smatra multifaktorijalnom (5).

Unatoč tomu određene spoznaje o AIS su dobro poznate i znanstveno utemeljene. AIS jest trodimenzionalni deformitet kralješnice koji je karakterističan za ljudsku vrstu i samo eksperimentalno može nastati u životinja. AIS nastaje češće kod djevojčica i dokazana je genetska predispozicija. Kod AIS prednji dijelovi trupova kralješaka rastu brže u odnosu na stražnje segmente što uzrokuje nastanak lordoze torakalne kralješnice.

Etiologiju AIS možemo podijeliti u pet velikih skupina prema čimbenicima rizika njenog nastanka, a to su:

- Genetski čimbenici
- Hormoni i metabolizam
- Živčani sustav
- Rast i razvoj
- Biomehanički čimbenici

### 1.3.1 Genetski čimbenici

U kliničkoj praksi i medicinskoj literaturi postoje jasni pokazatelji o genetskoj predispoziciji AIS, no način nasljeđivanja nije posve jasan. Wynne-Davies je davne 1968. godine analizom obuhvatila 114 bolesnika i njihove srodnike u prva tri koljena i opisala da je njih 25% imalo jednog ili više članova obitelji s dijagnozom skolioze te zaključila kako se skolioza nasljeđuje autosomno dominantno (AD) uz veću pojavnost unutar obitelji (6). Nekoliko godina kasnije Riseborough i Wynne-Davies su na populaciji bolesnika Sjeverne Amerike zaključili da je bolest multifaktorijalna s incidencijom unutar obitelji od 26,4%. Prva linija srodnika imala je najveću incidenciju od 11,4% dok su druga i treća linija srodnika imale učestalost svega 2,4% odnosno 1,4%. (7). Prva meta-analiza literature blizanačke populacije pokazala je učestalost AIS od 73% kod monozigotnih i 36% kod dizigotnih blizanaca (8). Sljedeća populacijska studija pokazala je znatno manju pojavnost koja je iznosila 25% kod monozigotnih i 0% kod dizigotnih blizanaca (9). Nedavna studija koja je obuhvatila švedski registar mono- i dizigotnih blizanaca naglašava važnost genetske komponente. Smatraju da je udio genetskih čimbenika u razvoju skolioze 38%, dok preostalih 62% čine drugi nama nepoznati čimbenici okoline (10). U prilog X-vezanom nasljeđivanju AIS upućuju rezultati studije Justice i sur. na 202 obitelji koje su imale barem dva člana s AIS (11). Genotipizacijom i analizom povezanosti 15% obitelji imalo je regiju na X-kromosomu koja se povezuje s nastankom obiteljske idiopatske skolioze.

Dakle, neke studije daju prednost AD, neke X-vezanom prenošenju, dok druge smatraju da je način nasljeđivanja AIS multifaktorijalni, odnosno poligeniski (12). Vjerojatno je potrebno nekoliko gena koji u međusobnoj interakciji i pod utjecajem okoline dovode do AIS (13).

### 1.3.1.1 Studije gen kandidat

Završetom projekta humanog genoma započele su studije koje su istraživale gen kandidat za nastanak AIS. Gen kandidat jest gen koji bi mogao biti uzročnik bolesti, koji ima određeni položaj unutar genoma i kodira proteine za koje je poznato da sudjeluju u pojedinim regulacijskim mehanizmima bolesti na temelju podataka iz literature ili prethodnih istraživanja. Gen kandidat se određivao na temelju fenotipskih obilježja bolesti bilo obiteljskim analizama povezanosti ili asocijacijskim studijama.

Brojni geni povezuju se s AIS: geni za melatoninske receptore 1B (14) i MT2 (15), chromodomain helikaza DNA-vezajući protein 7 (engl. chromodomain helicase DNA-binding protein 7) (16), triptofan hidroksilazu 1 (17), kalmodulin 1 (18), matrilin-1 (19,20), estrogenske receptore (21,22), interleukin 6 (IL-6), metaloproteinazu matriksa-3 (23),  $\gamma$ 1-sintrofin (SNTG1) (24), i fibriline tip 1 i 2 (25). Budući da danas nije pronađen gen odgovoran za nastanak AIS, smatra se da više gena sudjeluje u nastanku bolesti ili da je utjecaj gena na bolest premalen (26).

Uzmemo li u obzir poligenisku podlogu razvoja AIS, onda je možemo promatrati u dvije cjeline. U inicijalnoj fazi razvoja, geni povezani s koštanim rastom uz utjecaj čimbenika okoline dovode do razvoja AIS (12). U drugoj fazi bolest-modificirajući geni i negenetski čimbenici utječu na progresiju i težinu kliničke slike AIS.

### 1.3.1.2 Genomske široke studije

Napredak u mapiranju ljudskog genoma i metoda za gensku analizu omogućuje pretraživanje čitavog genoma s genskim biljezima jednoliko postavljenim uzduž kromosoma. Pozicijskim kloniranjem otkriveni su kromosomski lokusi koji se mogu povezati s AIS. Jedno od prvih istraživanja jest ono Wise i sur. koji su genotipizacijom obitelji s velikom



incidencijom i težom kliničkom slikom, analizom povezanosti i pozicijskim kloniranjem našli više regija na kromosomima od kojih je samo ona na kromosomu 18q značajno povezana (LOD score 8.26) s AIS (27). Salehi i sur. testirali su tri velike obitelji u Italiji i našli povezanost s genskim lokusom na kromosomu 17p11 (28). Chan i sur. su na malom uzorku od sedam kineskih obitelji s teškom skoliozom našli poveznicu s genskim lokusom na 19p13.3 (29). Pet studija ispitale su 202 obitelji s AIS iz Sjeverne Amerike s različitim fenotipskim karakteristikama i pokazale povezanost genskih lokusa na kromosomima 6, 9p, 17p u ukupno 101 obitelji s AD načinom nasljeđivanja AIS (30). U grupi od sedam obitelji tri su lokusa 5p13, 13q13.3 i 13q32 povezana s kifoskoliozama (31). Genski lokus na 19p13 povezan je s progresijom krivine kod skolioza s deformacijom  $\geq 30^\circ$  unutar 72 obitelji s AD načinom nasljeđivanja (32). Kromosomska regija na 17q vjerojatno je povezana s teškom skoliozom koja se javlja kod muškog spola (33). U bolesnika koji imaju trostruku skoliozu pronađena su dva lokusa 6q15-q21 i 10q23-q25.3 (34).

Važno je napomenuti da je ponavljanje opisanih rezultata bilo moguće u manje od 1% studija. Većim brojem i boljim odabirom ispitanika te boljim definiranjem fenotipskih osobina AIS u budućnosti se mogu postići optimalniji i pouzdaniji rezultati doprinosa pojedinačnih gena u nastanku AIS.

### 1.3.1.3 Genomske široke studije povezanosti

Genomske široke studije povezanosti (engl. genome-wide association studies, GWAS) polimorfizma jednog nukleotida (engl. single-nucleotide polymorphism, SNP) otvorile su nove vidike o ulozi pojedinih gena u etiologiji AIS. Jedna od prvih studija kod AIS je provedena u Japanu gdje je nađena povezanost s genskim lokusom LBX1 (engl. ladybird homebox 1) na 10. kromosomu (10q24.32) (35). Londono i sur. su meta-analizom više etničkih skupina (Japanci, Kinezi, bijela rasa) ponovili rezultat i također našli povezanost AIS

i genskog lokusa LBX1 (36). LBX1 ima ulogu u migraciji prekursora mišićnih stanica, diferencijaciji stanica neuralnog grebena, te u razvoju neuralne cijevi predodređuje dorzalne spinalne neurone i somatosenzorne neurone stražnjeg dijela mozga. Chettier i sur. su dalje istraživali lokus LBX1 i otkrili njegovih šest haplotipova od kojih su dva imala klinički značajan i različit učinak na progresiju AIS (37). Recessivni haplotip LBX1 povećavao je rizik nastanka bolesti za razliku od dominantnog haplotipa koji štiti od pojave bolesti.

### 1.3.2 *Hormoni i metabolički poremećaji*

#### 1.3.2.1 Hormon rasta i inzulinu sličan hormon rasta

Hormon rasta (engl. *growth hormone*, GH) i inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor*, IGF-1) u interakciji s estrogenima sudjeluju u regulaciji aksijalnog rasta tijekom puberteta (38). Kako je skeletni rast važan čimbenik u etiopatogenezi AIS, iznenađujuće je mali broj studija koje su ispitivale odnos GH/IGF-1. U nekim istraživanjima na malim uzorcima ispitanika nije bilo razlike u razinama hormona između AIS i kontrolne skupine. Druge studije su opetovano potvrdile visoke razine GH u djevojaka s AIS, i to posebno između 7. i 12. godine, ali i u kasnijem stadiju puberteta (12). Sanders i sur. su našli značajno povišene vrijednosti IGF-1 i estradiola prije faze naglog zamaha rasta što bi moglo biti korisno u procjeni koštane zrelosti i progresije AIS (39). U genomskoj studiji koja je uključila kineske djevojke (106 s AIS i 106 zdravih kontrola) nije nađeno da su geni za GH receptor (GHR) i IGF-1 povezani s nastankom AIS. Također japanska studija novijeg datuma nije našla povezanost IGF-1 i AIS (40,41).

Međutim, rani koštani rast jest obilježje AIS stoga su potrebna daljnja istraživanja profila i regulacije sekrecije GH, IGF-1 i GHR.

### 1.3.2.2 Spolni hormoni

Sistemske učinci estrogena koji mogu doprinosti razvoju AIS uključuju smanjenu koštanu razgradnju, održavanje ravnoteže između kolagena i glikoproteina te modulaciju melatoninskog odgovora unutar stanice (42). Utjecaj spolnih hormona na razvoj AIS je složen te ga nije moguće ispitati samo mjerenjem razine hormona u krvi. Neke studije otkrile su snižene ili normalne vrijednosti estrogena u krvi i povišene ili snižene vrijednosti testosterona u bolesnika s AIS (43,44).

Letellier i sur. su pretpostavili da je važan odgovor osteoblasta na estrogene, odnosno suradnja estrogena i melatonina na razini njihovih staničnih receptora. (45). Leboeuf i sur. smatraju da estrogeni nisu uzrok AIS već u interakciji s genima ili njihovim produktima mogu imati utjecaj na progresiju deformiteta tako što moduliraju prijenos signala melatonina unutar stanice (42). Nedavnom meta-analizom literature pokazano je da su polimorfizmi gena za estrogenski receptor  $\alpha$  povezani s težinom kliničke slike i progresijom bolesti, ali ne i nastankom AIS (46).

### 1.3.2.3 Melatonin

Smatra se da nedostatak melatonina može imati ulogu u nastanku AIS (47). Osnovna uloga pinealne žlijezde jest stvaranje i lučenje melatonina. Machida i Dubousset otkrili su da uklanjanjem pinealne žlijezde kokoši može doći do razvoja skolioze s anatomskim karakteristikama AIS (48,49). Cheung i sur. napravili su slično istraživanje kod 18 majmuna u kojih nakon 28 mjeseci praćenja nije došlo do razvoja skolioze. Zaključili su da etiološki faktori koji uzrokuju skoliozu u nižih životinjskih vrsta ne moraju djelovati isto u primata, a slijedom te spoznaje niti u ljudi (50,51).

U kliničkoj praksi promatrani su bolesnici s tumorima pinealne žlijezde te se u njih bilježila incidencija AIS. Od 14 bolesnika s germinomom pinealne žlijezde ili hipotalamoneuroepifizealne regije i posljedičnim nedostatkom melatonina ni jedan nije imao AIS (52). Druga retrospektiva studija obuhvatila je 48 djece u dobi od 1 do 18 godina, gdje je zbog tumora pinealne žlijezde ili pritiska tumora na pinealnu žlijezdu provedena terapija (biopsija/ekstirpacija, kemoterapija, zračenje). Zabilježena su samo dva bolesnika sa skoliozom. Nedostatci ove studije su nedovoljno često mjerenje koncentracije melatonina u krvi i klinički pregled djece bez radiološke potvrde AIS (53).

Brojne studije mjerile su razinu melatonina u urinu i/ili krvi kod bolesnika s AIS u odnosu na zdravu adolescentnu populaciju i nisu uspjele dokazati statistički značajnu razliku (53–57). Machida i sur. ispitivali su može li nedostatak melatonina biti jedan od čimbenika koji vodi pogoršanju kliničke slike skolioze te pokazali snižene koncentracije melatonina u adolescenata s progresivnom skoliozom u komparaciji s onima koji su imali stabilne krivine (48). Također su opisali i mogući preventivni učinak suplementacije melatoninom na progresiju skolioze u prospektivnoj studiji na 40 bolesnika s AIS, i to osobito onih gdje je kut po Cobbu  $<35^\circ$  (58). Biološko značenje i uloga melatonina u nastanku AIS iz gore navedenog vrlo je upitna (59).

Melatonin svoju biološku funkciju ostvaruje preko visokospecifičnih membranskih receptora od kojih su poznate dvije podvrste, melatoninski receptor 1 (MT1) i melatoninski receptor 2 (MT2) (u literaturi se koriste i oznake MTR1A i MTR1B). Genetske varijacije receptora MT1 nisu nađene u analizi povezanosti kod 47 američkih obitelji s AD nasljeđivanjem AIS, u velikoj kineskoj asocijacijskoj studiji (skupina od 226 AIS/277 kontrola), kao ni u genomskoj studiji američke populacije (60–62). Qiu i sur. su inicijalnim pretraživanjem pokazali da gen za MT1B potencijalno uvjetuje razvoj AIS te taj rezultat potvrdili replikacijskom analizom u drugom dijelu studije (14). Međutim, kasnije studije nisu uspjele potvrditi povezanost melatoninskih receptora i AIS (41,62,63).

U nekim studijama promatrani su učinci melatonina nakon vezanja za receptore i njihova uloga u patogenezi AIS. Moreau i sur. su izolirali kulturu osteoblasta iz kosti bolesnika s AIS i ispitivali sposobnost melatonina da inhibira nakupljanje cikličkog adenzin monofosfata induciranog forskolinom. Došli su do zaključka da postoji poremećaj u prijenosu melatoninskog signala unutar stanice, i to u prvom redu interakciji melatoninskih receptora i inhibitornog guanin nukleotid-vezajućeg proteina (Gi). Poremećaj funkcije proteina Gi može imati ulogu u patogenezi AIS (64). Azeddine i sur. usporedili su osteoblaste izolirane iz kosti bolesnika s AIS i zdrave populacije. U osteoblastima kod AIS protein Gi inaktiviran je fosforilacijom protein kinaze C delta (PKC  $\delta$ ) i/ili drugim kinazama. Također postoji i interakcija melatoninskih receptora MT2 i PKC  $\delta$  koja fosforilacijom smanjuje aktivnost receptora te između PKC  $\delta$  i receptora za aktiviranu kinazu protein C (65).

Wang i sur. analizirali su polimorfizme na genima koji reguliraju dva važna enzima u sintezi melatonina, triptofan hidroksilazu 1 (TPH 1) i arilalkilamin N-acetiltransferaza (AANAT). To istraživanje su proveli na 103 bolesnika s AIS koji su imali stupanj krivine veći od 30° te na 108 zdravih adolescenata. Rezultati su pokazali da su polimorfizmi gena TPH 1 predisponirajući čimbenik za razvoj AIS. Polimorfizmi gena TPH 1 i AANAT nisu bili povezani sa spolom ispitanika niti su imali utjecaj na težinu kliničke slike AIS (17).

Međutim, genomska široka studija povezanosti na uzorku od 589 AIS bolesnika i 1533 zdrave populacije (američka bijela rasa, kut po Cobbu >40°) nije našla povezanost gena koji sudjeluju u biosintezi melatonina, TPH 1, serotonin N-acetiltransferaze, hidroksi-indoleo-metiltransferaze, MT1, MT2 i proteina koji sudjeluju u prijenosu signala melatonina ( PKC  $\delta$ ) s AIS (62).

Zaključno možemo reći da uloga melatonina i melatoninskog prijenosa signala nije do kraja jasna. Iako su u nekim manjim studijama nađene veze između MT1, MT2 i TPH 1 velike genomske studije to nisu uspjele dokazati.

#### 1.3.2.4 Kalmodulin

Kalmodulin je bjelančevina koja ima svojstvo vezanja kalcija. Sudjeluje u kontrakciji mišića preko kompleksa aktin-miozin i nadzire ulaz kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma. Ranih osamdesetih godina prošlog stoljeća zamijećene su promjene u strukturi i funkciji trombocita u bolesnika s AIS. Trombociti su istraživani kao „*mini*“ verzija skeletnih mišića zbog toga što imaju slični kontraktilni kompleks aktin-miozin.

Povišena razina kalmodulina u trombocitima povezana je s progresijom AIS. Kindsfater i sur. uspoređivali su 17 bolesnika s AIS i na temelju jednog određivanja trombocitnog kalmodulina našli povišene vrijednosti u onih s brzo progresivnim skoliozama (više od 10° u godini dana) (66). To je potaknulo longitudinalnu studiju gdje se svakih šest do devet mjeseci određivala vrijednost kalmodulina uz radiograme kralješnice. U 23% bolesnika s progresivnom skoliozom nađene su povišene vrijednosti kalmodulina za više od 100%. Također je primijećen pad vrijednosti kalmodulina u bolesnika u kojih je započeto liječenje ortozom ili je provedeno operativno liječenje (67,68). Acaroglu i sur. su određivali vrijednosti kalmodulina i melatonina u trombocitima i paravertebralnim mišićima u 29 bolesnika, od toga njih 20 operativno liječenih te su našli povišene vrijednosti kalmodulina na konveksnoj strani krivine što može biti primarnim uzrokom ili posljedicom progresije skolioze (69). Lowe i sur. su povišene vrijednosti kalmodulina u trombocitima paravertebralnih mišića povezali s progresijom skolioze (67).

Zanimljiva teorija koja na drugačiji način objašnjava gore navedene rezultate je trombocitnoskeletna teorija koju su predložili Burwell i Dangerfield (70). Aksijalno opterećenje već postojeće blage skolioze opterećuje ploču rasta kralješka i dovodi do mikroishemije uz vazodilataciju krvnih žila, aktivaciju trombocitnog kalmodulina i čimbenika rasta. Čimbenik rasta u sprezi s hormonskim zamahom rasta uvjetuje pojačani rast prednjih segmenata kralješnice i pogoršanje AIS.

U genomskim širokim studijama Zhao i sur. našli su povezanost polimorfizama gena za kalmodulin 1 (CALM1, od engl. calmodulin 1) i fenotipskog obilježja tipa skoliozične krivine (dvostruka, lumbalna, torakalna) (18). Kasnije su genetskim pretraživanjem (12 SNP u 146 AIS bolesnika i 146 zdravih ispitanika) i analizom povezanosti zaključili da genetske varijante CALM1 mogu imati važnu ulogu u nastanku bolesti (71).

#### 1.3.2.5 Osteopenija i abnormalna kvaliteta kosti

Incidencija generalizirane osteopenije u AIS iznosi oko 25% (72). Burner i sur. su prvi opisali povezanost snižene gustoće kosti (GK) i AIS (73). To su kasnije potvrdili Cheng i Guo u nizu provedenih studija koristeći dvoenergijsku rendgensku denzitometriju i/ili perifernu kvantitativnu kompjuteriziranu tomografiju (engl. *computerized tomography*, CT) (74–77). Longitudinalnom studijom praćene su vrijednosti GK i nađeno je da perzistiraju i nakon završenog rasta (75). Za čvrstoću kosti osim GK važna je i kvaliteta kosti. Kvaliteta kosti kod AIS prvi put je opisana u histomorfometrijskoj studiji Chenga i sur. (77). Na uzorcima kosti spinoznih nastavaka i grebena bočne kosti nađen je smanjeni volumen kosti, debljina trabekularne kosti uz minimalnu aktivnost osteoblasta. Lam i sur. ispitali su indirektnim putem kvalitetu kosti metodom kvantitativne ultrasonografije (KUS) u 635 djevojčica i pokazali poremećaj elasticiteta i mikroarhitekture petne kosti (78). Perifernim kvantitativnim CT-om visoke rezolucije otkrivene su promjene morfometrije kosti i mikroarhitekture trabekularne kosti koje su tipične za osteopeniju u AIS (79). Predpubertetnu osteopeniju Cheung i sur. objasnili su bržim antropometrijskim rastom, ubrzanim koštanim metabolizmom i nižim unosom kalcija (80).

Osteopenija može biti prognostički faktor za progresiju skolioze (72,76,81). Mjerenje indeksa elasticiteta upotrebom KUS može govoriti o riziku progresije skolioze, a prednost dijagnostičke metode jest da nema zračenja (81). Povoljan učinak vježbi za prevenciju

osteoporoze i odgovarajući unos kalcija indirektno potvrđuju važnost osteopenije u patogenezi AIS (82).

U genetskim studijama istraživala se uloga gena koji su povezani s osteopenijom. Gen za IL-6 može biti važan u razvoju AIS i biti odgovoran za snižene vrijednosti GK (83). Međutim, studije na većem broju ispitanika nisu potvrdile povezanost IL-6 i predispozicije za pojavu AIS (63,84).

#### 1.3.2.6 Leptin

Leptin je hormon kojeg proizvode stanice masnog tkiva. Važan je u regulaciji potrošnje energije, osjećaja sitosti, a tijekom rasta i razvoja sudjeluje u kontroli koštane i tjelesne mase. U djevojčica s AIS značajno su snižene vrijednosti leptina u krvi što se može povezati sa sniženom tjelesnom masom i indeksom tjelesne mase te s GK (85). Isti autori mjerili su razinu leptina i leptin-vezajućeg proteina, leptinskog receptora (LR) te bioraspoloživost leptina i opisali sniženi leptin i povišeni LR što su povezali s težinom kliničke slike AIS (86). Autori su zaključili da je važniji poremećaj bioraspoloživosti leptina u odnosu na izolirane vrijednosti leptina u serumu za rast i razvoj djevojčica s AIS.

Burwell i sur. u svojoj teoriji prepostavljaju da je osjetljivost hipotalamusa na leptin povišena što se prenosi na simpatički živčani sustav koji uvjetuje skeletnu asimetriju. Nadalje, asimetrija kralješaka, rebara, gornjih ekstremiteta i ilijačnih kostiju vodi prema nastanku AIS (87). Genskom studijom mađarske populacije AIS našla se poveznica između razvoja bolesti i zajedničkog djelovanja leptina i IL-6 (63).



### 1.3.3 Živčani sustav

Poremećaj središnjeg živčanog sustava (SŽS) može imati ulogu u razvoju AIS. Kao mogući uzroci spominju se poteškoće prijenosa signala i poremećaj centralne kontrole u periodu rasta djeteta, a mjesto primarne patologije su strukture stražnje lubanjske jame i pons (88).

Studije koje istražuju ulogu SŽS mogu se podijeliti u dvije velike skupine: neuroanatomske/neuromorfološke studije i studije neurofizioloških poremećaja.

#### 1.3.3.1 Neuromorfološke studije

Komparativna studija koja je obuhvatila 69 djevojčica s AIS otkrila je primjenom magnetske rezonancije (od engl. magnetic resonance imaging, MRI) mozga u 42% ispitanih za 1 mm niže postavljene cerebelarne tonzile i povećani promjer foramen magnuma uz uredne protoke cerebrospinalne tekućine (89). U prilog neurološkoj podlozi AIS govori poremećaj somatosenzornih potencijala koji je nađen u 33% AIS ispitanika za razliku od samo 2,9% ispitanika zdrave populacije. Gore navedeno se može objasniti nesrazmjerom u neurokoštanom rastu koji uzrokuje pojačani rast trupova kralješaka, blagu sapetost (engl. *tethering*) kralješničke moždine i razvoj AIS (90). Poboľšanjem rezolucije MRI i kompjuterskom analizom Shi i sur. pokazali su razlike u bijeloj tvari korpus kalozuma i kapsuli interni (91). Uvidom u morfologiju vestibularnog sustava nađene su promjene semicirkularnih kanala i slabiji prijenos informacija o rotatornim pokretima tijela prema SŽS (92). Druga studija pokazala je asimetriju u područjima mozga koja su funkcionalno povezana s motoričkom kontrolom i koordinacijom (93). Volumen malog mozga bio je povećan u regijama koje su važne za motoričku kontrolu, pamćenje i govor te u odgovoru na vidni i somatosenzorni podražaj (94).

Dosadašnje spoznaje o morfološkim promjenama SŽS u bolesnika s AIS ne mogu objasniti kliničku sliku bolesti tako da su potrebna daljnja istraživanja koja bi pojasnila njihovo značenje u nastajanju bolesti.

### 1.3.3.2 Neurofiziološki poremećaji

Za održavanje ravnoteže važne su informacije koje dolaze s periferije tijela, preko somatosenzornog, vidnog i vestibularnog sustava, te njihova obrada u SŽS. Kao rezultat te složene integracije nastaje motorički odgovor. Ako postoji poremećaj na razini proprioceptivnih impulsa periferije tijela, onda je posturalni sustav ravnoteže oštećen i to može biti uzrokom nastanka AIS. Poremećaj održavanja ravnoteže uzrokuje niz malih otklona različite veličine i predstavlja dodatno opterećenje za kralješnicu. Slabija kontrola ravnoteže pogoršava već postojeću inicijalnu asimetriju i dovodi do nastanka AIS.

Stabilometrijsko ispitivanje ravnoteže u djevojčica s AIS pokazalo je značajno više oscilacija u odnosu na zdrave vršnjakinje (95). Bolesnice s klinički težom slikom skolioze (kut po Cobbu  $>30^\circ$ ) imale su izraženije oscilacije ravnoteže.

Istraživanja su pokazala poremećaj somatosenzornih evociranih potencijala (SSEP) kod 11,9% bolesnika s AIS kada je kut po Cobbu  $<45^\circ$  i oko 27,6% kada je kut po Cobbu  $\geq 45^\circ$  (96,97). Guo i sur. su istraživali međusobnu povezanost ravnoteže, somatosenzorne funkcije i AIS. Promijenjeni SSEP nađeni su u 14,3% bolesnika s AIS, za razliku od 0,5% u kontrolnoj skupini. Studija je pokazala da promijenjeni SSEP može biti odraz poremećene ravnoteže. Također postoji razlika SSEP između desne i lijeve strane tijela što je bilo prisutno samo kod ispitanika s AIS (98). Isti autori utvrdili su poremećaj SSEP kod 18 djevojčica s AIS u ispitivanju dinamičke kontrole ravnoteže što potvrđuje ulogu abnormalnih SSEP u AIS (99).

Poremećaj okulo-vestibularne funkcije nađen je u 67% ispitivanih djevojčica s AIS (100). Druga studija koja je ispitivala funkciju vestibularnog sustava našla je u 10 bolesnika s

AIS slabije pamćenje i provođenje vestibularnog podražaja. Provođenje vestibularnog podražaja od malog mozga prema vestibularnoj kortikalnoj mreži ili poteškoće kortikalne obrade podražaja mogle bi imati učinak na pogoršanje skolioze (101).

#### 1.3.3.3 Poremećaj središnje kontrole i vremena neurokoštang sazrijevanja

Veldhuizen i sur. su postavili zanimljivu neuromišićnu teoriju nastanka AIS prema kojoj asimetrija transverzospinalnih mišića može izazvati postraničnu devijaciju, aksijalnu rotaciju i razvoj AIS (102). Mišićna asimetrija nastaje zbog poremećaja motoričke ili senzorne kontrole na razini kralješničke moždine ili SŽS.

Burwell i sur. predložili su da AIS nastaje zbog poremećaja ravnoteže između autonomnog i voljnog (somatskog) živčanog sustava (87). Poremećaj autonomne komponente obilježava selektivno i asimetrično povećanje osjetljivosti hipotalamusa na cirkulirajući leptin (engl. *hormesis*) koji se preko simpatičkog živčanog sustava prenosi na rastući aksijalni skelet i dovodi do asimetrije u razvoju kralješaka, rebara, gornjih ekstremiteta i ilijačnih kosti te potiče razvoj skolioze (engl. *leptin-hypothalamic-sympathetic nervous system concept*, LHS concept). Uz djelovanje leptina na hipotalamus, kod mlađih djevojaka, nađen je i poremećaj odgovora na GH/IGF-I koji pogoršava simpatikusom induciranu asimetriju skeleta. U somatskom živčanom sustavu poremećaj posture koji uključuje SŽS shemu tijela, ne uspijeva kontrolirati ili pak inducira nastanak AIS. Biomehaničke promjene koje zahvaćaju rebra i/ili kralješke i kralješničku moždinu potiču razvoj torakalne AIS i pridonose promjenama u sagitalnoj ravnini. Razvojnoj disharmoniji kralješnice i trupa pridružuje se osteopenija, biomehaničko moduliranje spinalnog rasta, degeneracija diska i poremećaj trombocitnog kalmodulina (70,87).

### 1.3.4 Rast i razvoj

Djevojčice s AIS su više u usporedbi sa zdravim vršnjakinjama. U velikoj antropološkoj studiji na 598 djevojčica s AIS, Cheung i sur. su našli da su djevojčice s AIS prije puberteta bile niže, no ulaskom u pubertet njihov rast se ubrzava i one postaju više u odnosu na kontrolnu skupinu (103). Longitudinalna studija pokazala je da je rast tijekom puberteta ubrzan i to kod umjerenih i težih oblika AIS (104). Zheng i sur. dokazali su histomorfometrijskom analizom hrskavice ilijačne kosti u 52 bolesnika s AIS pojačani rast kosti (105). Zaključili su da u AIS postoji pojačana enhondralna aktivnost kosti, ali samo u ranoj fazi puberteta dok se u kasnoj fazi puberteta pojačana aktivnost gubi i izjednačava s kontrolnom skupinom.

Rast ima ulogu u razvoju i progresiji AIS. Vertikalni rast se odvija enhondralnom osifikacijom epifiznih zona rasta na gornjoj i donjoj pokrovnoj ploči kralješka, traje do 16., odnosno 18. godine i ovisi o mehaničkom opterećenju kralješnice (106). Prema Hueter-Volkmanovom zakonu, porast sila tlaka na epifizne ploče dovesti će do zastoja rasta, a sile vlaka rezultirat će ubrzanjem rasta. Asimetrično opterećenje uzrokuje asimetričan rast i klinasto oblikovani kralješak. Gledano u horizontalnoj ravnini trup je preko neurocentralne sinhondroze (NCS) povezan sa stražnjim dijelom kralješka, a enhondralna osifikacija stražnjih segmenta vjerojatno završava krajem prvog desetljeća života.

#### 1.3.4.1 Pojačani rast prednjih dijelova kralješnice

Kod AIS postoji razlika u rastu prednjeg dijela, odnosno trupova i stražnjih elemenata kralješkaka (107). Smanjeni rast stražnjeg segmenta onemogućava rast trupa kralješka i kao posljedica toga dolazi do rotacije trupa i lateralne fleksije. To je prvi opisao Somerville 1952. godine i predložio alternativni naziv za skoliozu, rotacijska lordoza (108). Guo i sur. su MRI

metodom mjerili prednje i stražnje segmente u 83 djevojčice s AIS i potvrdili neujednačeni rast prednjih i stražnjih segmenata kralješka (109). Objašnjenje za prethodno navedeno jest poremećaj između enhondralne i membranozne osifikacije u periodu naglog rasta.

Dakle, postoji pozitivna sprega između stupnja krivine i veličine nesrazmjera anteroposteriornog rasta što bi mogao biti prognostički čimbenik za AIS.

#### 1.3.4.2 Aksijalna rotacijska nestabilnost zbog dorzalno usmjerenog opterećenja

Castelein i sur. pokazali su da uspravna postura čovjeka mijenja opterećenje kralješnice (110). Aksijalno opterećenje se većinom prenosi na prednje strukture (intervertebralni disk, pokrovne ploče, trupove kralješaka), ali na neke dijelove kralješnice zbog uspravne posture čovjeka, sile pritiska se usmjeravaju dorzalno (straga). Mali zglobovi osiguravaju rotacijsku stabilnost kralješnice i protuteža su prednjem opterećenju, ali kad prevladavaju dorzalno usmjerene sile opterećenja mali zglobovi postaju inaktivni, te se opterećenje prenosi straga na ligamente i mišiće. U torakalnom i gornjem dijelu lumbalne kralješnice dorzalno usmjereno opterećenje u fazi zamaha rasta pojačava već postojeću, vertebralnu rotaciju.

Blaga rotacijska asimetrija nalazi se i u zdravoj kralješnici (111).

U odrasloj dobi može se vidjeti rotacija kralješnice visoko torakalno lijevo, a u srednjem i donjem dijelu torakalne kralješnice rotacija je usmjerena udesno. Kod bolesnika sa *situs inversus* upravo je obrnuto (112).

Prema tome, uspravna postura čovjeka uzrokuje retroverziju kralješnice u sagitalnoj ravnini čime nastaju sile pritiska koje su usmjerene prema straga, dorzalno. Mali zglobovi nedovoljno stabiliziraju kralješnicu i razvija se aksijalna rotatorna nestabilnost. Asimetrično opterećenje neurocentralne sinhondroze uzrokuje neujednačeni rast i u sprezi s relativno pojačanim rastom prednjih segmenata dovodi do nastanka skolioze (110).

Međutim, Rajwani i sur. su pomoću MRI u ranoj fazi bolesti mjerili veličine pedikla u 10 bolesnika s AIS i zaključili da je asimetrija pedikla izraženija kod AIS u odnosu na zdravu populaciju, ali morfologija je različita, odnosno nema uniformne slike obzirom na konveksitet ili konkavitet krivine (113). Također Huynh i sur. su na matematičkom modelu simulacije asimetrije pedikla opovrgnuli teoriju da asimetrija na razini NCS može dovesti do razvoja AIS (114).

Iz svega navedenog možemo zaključiti da uloga i važnost asimetričnog rasta u nastanku AIS ostaje nerazjašnjena.

#### 1.3.4.3 Nejednoliki rast neuralnog i koštanog dijela kralješnice

Roth je istraživao hipotezu o mogućem učinku sporijeg rasta živčanog tkiva ili ubrzanog rasta kosti u nastanku deformiteta kralješnice (115,116). Na modelu opruge pokazao je da skraćenje u centralnom dijelu vodi prema elongaciji slobodnog dijela opruge i rezultira u skoliotičnoj deformaciji modela. Porter je 2000. godine uspoređivao dužinu vertebralnog kanala i prednjeg segmenta, odnosno trupova kralješaka. Na muzejskim eksponatima kralješnice uspoređivao je osam normalnih modela kralješnice i 15 skeleta sa skoliozom (117). U skupini sa skoliozom dužina vertebralnog kanala bila je kraća u odnosu na prednji segment, dok te razlike kod normalnog skeleta nije bilo. Na osnovu tih rezultata, pretpostavili su da smanjeni rast kralješničke moždine u duljinu vodi prema sapetnoj moždini dok trupovi neometano nastavljaju rast, postaju lordotični i rotiraju (118). Chu i sur. su MRI metodom uspoređivali dužinu kralješničke moždine i koštanog dijela u 28 djevojčica s AIS i 14 zdravih ispitanika (119). Pokazali su da je kralješnička moždina relativno kraća u odnosu na koštani dio posebno u torakalnom segmentu kralješnice i to samo kod težih oblika AIS.

Relativno skraćenje i funkcionalno sapinjanje kralješničke moždine mogli bi imati važnu ulogu u etiologiji AIS. Pretpostavka jest da asimetrija u rastu kralješnice vodi prema

istežanju kralješničke moždine s napinjanjem živčanih struktura kranijalno i kaudalno uzrokujući promjene oblika apikalnog dijela moždine, nastanak skolioze i blagu, subkliničku, neurološku disfunkciju.

#### 1.3.4.4 Asimetrija rebara

Teorija torakospinalnog koncepta Sevastika i sur. privukla je pažnju i bila predmetom znanstvene rasprave (120). Može se primijeniti samo u djevojčica s desnostranom torakalnom AIS. Poremećaj autonomnog živčanog sustava, odnosno simpatikusa povećava prokrvljenost lijevog hemitoraksa i rezultira pojačanim rastom lijevih periapikalnih rebara. Zbog toga je ravnoteža na razini kralješnice poremećena i nastaje trodimenzionalni deformitet. Sevastik je predložio i manji operativni zahvat na rebrima kao način liječenja rane faze progresivne torakalne AIS (70,120). U longitudinalnoj dvogodišnjoj studiji mjereni su protoci krvi prednje strane grudnog koša kod progresivne desnostrane torakalne AIS i potvrđena je smanjena prokrvljenost desnog i relativno povećana lijevog hemitoraksa. To uzrokuje porast temperature sternohondralnih zglobova, elongaciju rebara lijeve strane hemitoraksa i nastanak desnostrane torakalne AIS (121).

#### 1.3.5 Biomehanički čimbenici

Roaf je 1960. godine u opisu adolescentne torakalne kifoze i učinka gravitacije na prednje trupove kralješaka i epifiznu ploču rasta uveo pojam “*začaranog kruga*“ (122). Asimetrično opterećenje epifizne ploče rasta uzrokuje asimetričan rast te posljedično tome progresiju deformiteta. Stokes je razradio teoriju “*začaranog kruga*“ u etiopatogenezi skolioze. Na već postojeću asimetriju superponira se neuromuskularni poremećaj koji opterećuje konkavne dijelove deformacije i dovodi do kontinuirane asimetrije u opterećenju

vertebralnih trupova (123). Epifizne ploče rasta su osjetljive na asimetrično mehaničko opterećenje i s napredovanjem rasta skolioza se pogoršava. Pretpostavka je kvantitativno potvrđena na matematičkom modelu kralješnice u frontalnoj ravnini gdje su uključeni trupovi lumbalne kralješnice, bez učinka na intervertebralne diskove i torakalnu kralješnicu što je svakako manjak rada (124).

Prilagodba tijela na neuromuskularni poremećaj je individualna što objašnjava različitu progresiju AIS. Will i sur. su longitudinalnom studijom u 18 djevojčica pratili utjecaj asimetričnog opterećenja na disk i trup kralješka, odnosno koliko njihova deformacija pridonosi progresiji deformiteta mjerenjem stupnja uklinjenosti diska i kralješka tijekom zamaha rasta (125). To istraživanje pokazalo je da u ranoj fazi važniji učinak na progresiju skolioze ima uklinjenost diska dok završetkom rasta postaje izraženiji stupanj uklinjenosti kralješka. Meka tkiva na konveksitetu krivine su pod relativnom tenzijom i rastu brže u odnosu na konkavnu stranu pa se stvara funkcionalno sapinjanje kralješničke moždine. Većina mekog tkiva nalazi se u stražnjim djelovima kralješnice što rezultira nastankom lordoskolioze.

Iako je u posljednja dva desetljeća učinjen veliki napredak u razumijevanju etiopatogeneze AIS, još uvijek ne postoji odgovor ili teorija o nastanku bolesti. Jedan od razloga je postojanje više uzroka koji u djelovanju s različitim genima vode k nastanku AIS. Jedan patogeni proces bi mogao biti odgovoran za pojavu AIS, a drugi patogeni proces za daljnju progresiju bolesti.

AIS je multifaktorijalna bolest uzrokovana mutacijom različitih gena i interakcijom nekoliko bioloških te biomehaničkih mehanizama koji su modificirani utjecajem okoline. Određenim slijedom ili udruženim učinkom gore navedenih zbivanja nastaje poremećaj u kontroli i modulaciji rasta koji se fenotipski očituje kao skolioza.

#### **1.4 KLASIFIKACIJA ADOLESCENTNE IDIOPATSKE SKOLIOZE**



Ponseti i Friedman su 1950. godine napravili prvu klasifikaciju AIS koja je obuhvatila pet tipova krivine: primarna lumbalna, torakolumbalna, kombinirana torakalna i lumbalna, primarna torakalna i cervikotorakalna. Danas se većinom primjenjuje u konzervativnom liječenju skolioze (126).

Radiološkom analizom 1983. godine King i Moe su AIS svrstali u pet skupina: tip I skolioza u obliku slova S-primarna lumbalna, tip II skolioza u obliku slova S-primarna torakalna, tip III primarna torakalna skolioza, tip IV dugačka torakalna skolioza gdje trup L4 ulazi u krivinu, tip V dvostruka torakalna skolioza gdje je gornja krivina strukturalna (127). Obzirom na datu klasifikaciju kod operativnog liječenja olakšala se odluka o tome koju krivinu treba stabilizirati i koja je razina distalne fuzije. Prednost klasifikacije po Kingu jest dobra intra- i inter-ispitivačka podudarnost (128).

Lenke i sur. su 1997. godine predstavili novi klasifikacijski sustav u određivanju stupnja spinalne artrodeze koji je obuhvatio i sagitalnu ravninu (tablica 2) (129). Sastoji se od tri osnovne kategorije: tipa krivine, parametara za lumbalnu kralješnicu i parametara za sagitalnu ravninu torakalne kralješnice. Klasifikacija je vrlo detaljna, mogu se dobiti 42 različita tipa skoliotične krivine, ima dobru intra- i inter-ispitivačku podudarnost i jednostavna je za primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Prva komponenta jest tip krivine koji se određuje prema šest ponuđenih mogućnosti. Lumbalni parametri određuju odnos između linije koja prolazi kroz sredinu sakruma prema lumbalnoj kralješnici. Parametri sagitalne ravnine torakalne kralješnice mjere stupanj krivine od petog do dvanaestog torakalnog kralješka, minus znak je krivina manja od  $10^\circ$ , N predstavlja krivinu između  $10^\circ$ -  $40^\circ$  dok plus znak označuje krivine  $>40^\circ$ .

Puno i sur. proučavali su učinak Lenke klasifikacije na 183 operativno liječena bolesnika (130). Ta klasifikacija korisna je u određivanju strukturne krivine i razine fuzije što je osobito značajno u lumbalnoj kralješnici gdje fuzija kaudalnijeg segmenta povećava incidenciju križbolje. U studiji u kojoj je 28 odabranih operatera trebalo klasificirati devet

prethodno izmjerenih slučajeva AIS koristeći Lenkeovu klasifikaciju nađena je podudarnost u klasifikaciji između 84% - 90%, ali i izrazita varijabilnost prilikom određivanja proksimalnog i distalnog mjesta fuzije posebno pri odluci o vrsti operativnog pristupa (131).

Ti rezultati pokazuju da je potrebno daljnje usavršavanje metode, bolje grupiranje tipova krivina i objektivizacija kirurških oblika liječenja za svaki tip krivine.

**Tablica 2. Lenke klasifikacija**

<b>Tip skoliozične krivine</b>				
Tip	Proksimalna torakalna	Glavna torakalna	Torakolumbalna/Lumbalna	Opis
1	Nestrukturna	Strukturna (Glavna)*	Nestrukturna	Glavna Torakalna (GT)
2	Strukturna	Strukturna (Glavna)*	Nestrukturna	Dvostruka Torakalna (DT)
3	Nestrukturna	Strukturna (Glavna)*	Strukturna	Dvostruka Glavna (DG)
4	Strukturna	Strukturna (Glavna)*	Strukturna (Glavna)*	Trostruka Glavna (TG)
5	Nestrukturna	Nestrukturna	Strukturna (Glavna)*	Torakolumbalna/Lumbalna(TL/L)
6	Nestrukturna	Strukturna	Strukturna (Glavna)*	TL/L-Glavna Torakalna (TL/L-GT)

\*Glavna = najveće vrijednosti kuta po Cobbu, uvijek strukturna  
 \* Minor = sve druge krivine gdje se primjenjuju strukturni kriteriji  
 §Tip 4 – GT ili TL/L može biti glavna krivina

**STRUKTURNI KRITERIJI**

**(Minor krivine)**

Proksimalna torakalna	-laterofleksija Cobb $\geq 25^\circ$ -T2-T5 Kifoza $\geq +20^\circ$
Glavna torakalna	-laterofleksija Cobb $\geq 25^\circ$ -T10-L2 Kifoza $\geq +20^\circ$
Torakolumbalna/Lumbalna	-laterofleksija Cobb $\geq 25^\circ$ -T10-L2 Kifoza $\geq +20^\circ$

**POLOŽAJ VRHA KRIVINE**  
**(SRS definicija)**

<b><u>KRIVINA</u></b>	<b><u>VRH</u></b>
Torakalna	T2-T11/12 disk
Torakolumbalna	T12-L1
Torakolumbalna/Lumbalna	L1/2 disk-L4

Modifikator lumbalne kralješnice	CVSL prema lumbalnom vrhu		<b>Torakalni Sagitalni Profil T5-T12</b>	
A	CVSL između pedikla		- (Hipo)	<10°
B	CVSL dodiruje tijelo(a) na lumbalnom vrhu		N (Normalno)	10°-40°
C	CVSL je u potpunosti medijalno		+ (Hiper)	>40°

Tip krivine (1-6) + Modifikator lumbalne kralješnice (A, B, C) + Modifikator torakalne kralješnice u sagitalnoj ravnini (-,N,+)

Klasifikacija (npr. 1B+): \_\_\_\_\_

Izvor: prilagodeno prema Lenke LG, Betz RR, Harms J, Bridwell KH, Clements DH, Lowe TG, i sur. Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. J Bone Joint Surg Am 2001;83-A:1169-81.

## 1.5 KLINIČKA SLIKA I PREGLED KOD SUMNJE NA SKOLIOZU

Bolesnici s AIS imaju asimetriju posture koju najčešće primijeti samo dijete, roditelj, obiteljski liječnik ili medicinska sestra tijekom redovitih školskih pregleda. Samo 1,6% adolescenata ima potpuno simetričnu posturu (132). U velikoj populacijskoj studiji koja je obuhvatila 2242 djece, 4,1% djece imalo je asimetriju posture bilo inspekcijom ili testom pretklona (133). Obradom je nađeno da 1,8% djece ima stupanj krivine veći od  $10^\circ$ , 1% djece ima krivinu do  $20^\circ$ , a samo 0,4% djece teški oblik AIS sa stupnjem  $\geq 40^\circ$ .

Asimetrija posture u frontalnoj ravnini najviše je izražena u području ramenog obruča i linije struka. Na konveksnoj strani krivine trup se ravna, dok se na konkavnoj strani pojačava s izraženom prominencijom jednog kuka prema van. U sagitalnoj ravnini smanjuje se fiziološka torakalna kifoza.

Prvi korak u postavljanju dijagnoze AIS jest uzimanje anamneze i klinički pregled. Važan je podatak o pojavnosti i težini kliničke slike skolioze unutar obitelji. Slijede podatci o trudnoći, rizicima tijekom trudnoće, o porodu i motoričkom razvoju tijekom prve godine života. Usvajanje motoričkih obrazaca i moguća odstupanja govore u prilog neuromišićnih bolesti koje mogu biti uzrokom skolioze. Ukoliko postoji bol u kralješnici koristimo vizualnu analognu ljestvicu (engl. *Visual analog scale*, VAS) za objektivizaciju boli i ispitujeemo karakter i učestalost boli. Pregled započinjemo inspekcijom, promatramo diskoloraciju kože u smislu mrlje bijele kave (fran. *café au lait*), potkožne čvoriće i aksilarne pjege što može upućivati na neurofibromatozu. Pojačana dlakavost sakralne regije ili dermalni sinusi mogu biti prisutni kod kongenitalnih anomalija kralješnice. Arahnodaktilija ili povećana labavost zglobova upućuje na poremećaje vezivnog tkiva.

Zbog procjene rasta i praćenja djeteta na prvom pregledu bilježimo tjelesnu masu i visinu. Porast visine u stajanju veći od 0,5 cm mjesečno ili veći od 6 cm tijekom godine dana prvi su znakovi puberteta (134). Mjerenje visine u sjedećem položaju daje uvid u rast

kralješnice u odnosu na ukupni skeletni rast. Kod djevojčica važno je zabilježiti vrijeme pojave menarhe. Nakon toga gledamo ritam hoda, posebno simetriju donjih ekstremiteta tijekom hoda i u mirovanju.

Postura trupa u mirovanju procjenjuje se u dvije ravnine, frontalnoj i sagitalnoj. Moguća asimetrija na donjim ekstremitetima korigira se drvenim pločicama koje se umetnu pod stopalo. Kod AIS postoji postranični otklon kralješnice, a strana otklona određuje se obzirom na konveksitet krivine.

Adamsovim testom pretklona utvrđujemo postoji li rotacijski deformitet (135). Od ispitanika tražimo da napravi pretklon trupa s ispruženim koljenima, tako da ruke slobodno vise sa spojenim dlanovima. Kod nestrukturane skolioze (loša postura) prethodno uočena asimetrija nestaje za razliku od strukturne skolioze gdje se pogoršava. Skoliometrom mjerimo i objektiviziramo veličinu rotacije kralješnice, odnosno rebreni gibus. Korelacijski koeficijent gibusa mjerenog skoliometrom po Bunnelu i stupnja po Cobbu jest 0,89. To znači ako je rotacija izmjerena skoliometrom  $5^\circ$ , onda će stupanj po Cobbu biti  $11^\circ$ , ukoliko je rotacija  $7^\circ$ , kut po Cobbu će biti oko  $20^\circ$ . Ako je rotacija mjerena skoliometrom ispod  $7^\circ$ , vjerojatnost je 95% da će stupanj krivine mjeren po Cobbu biti ispod  $30^\circ$  (132). U svakodnevnom praktičnom radu ukoliko rotacija izmjerena skoliometrom prelazi  $5^\circ$ , dijete se upućuje na radiološku obradu (136).

Pregled završavamo procjenom grube motorike, ravnotežnih reakcija, mišićnog tonusa i snage, ispitujuemo tetivne i trbušne reflekse te vršimo procjenu senzibiliteta. Bilo kakav neurološki ili drugi poremećaj zahtijeva daljnju obradu.

Radiološko snimanje kralješnice predstavlja zlatni standard u postavljanju dijagnoze AIS. Potrebno je učiniti posteroanteriorne (PA) i postranične snimke kralješnice od cervikotorakalnog do lumbosakralnog prijelaza uz prikaz bočnih kostiju zbog procjene koštane zrelosti. PA snimke se rade u svrhu smanjenja zračenja na tkivo dojki i štitnu

žlijezdu. Potom se mjeri stupanj deformacije metodom po Cobbu. Određuju se rubovi krivine, očitava se kut koji se dobije sjecištem okomitih linija na pokrovne ploče kralješka.

Obzirom na definiciju SRS i položaj vrha krivine, skolioza može biti torakalna (kada je vrh između T2 i T11/T12 kralješka), torakolumbalna (kada je vrh između T12 i L1 kralješka) i lumbalna (kada je vrh krivine između L1/L2 i L4 kralješka).

U procjeni potencijala rasta gledamo stupanj osifikacije bočnih kostiju metodom po Risseru (137). Risser je primjetio da je okoštavanje bočnih kosti u korelaciji sa zatvaranjem vertebralnih ploča rasta. Nedostatak metode jest što period ubrzanog rasta i pogoršanja deformiteta nastaje prije početka okoštavanja bočne kosti (Risser 0). Ostale metode procjene koštane zrelosti su zatvaranje triradijatne hrskavice acetabuluma koje nastaje između 12.-14. godine, odnosno godinu dana nakon početka puberteta. Preciznije određivanje puberteta i ubrzanog rasta moguće je praćenjem okoštavanja olekranona koje je prvi puta opisao Sauvegrain. Dimeglio i sur. su 2005. godine dali jednostavniju verziju koja obuhvaća pet stadija karakteristične morfologije (134).

Na lateralnim snimkama kralješnice određujemo stupanj torakalne kifoze i lumbalne lordoze. Normalne vrijednosti torakalne kifoze koja se mjeri metodom po Cobbu od drugog do 12. torakalnog kralješka su između  $20^{\circ}$ - $50^{\circ}$ . Vrijednosti fiziološke lumbalne lordoze su između  $40^{\circ}$ - $60^{\circ}$ , a mjerenje se vrši od torakalnog 12. do prvog sakralnog kralješka. Otkloni u sagitalnoj ravnini su povećana ili smanjena vrijednost lumbalne lordoze ili kifoze torakalne kralješnice. Kod preoperativne obrade AIS potrebno je odrediti fleksibilnost krivine skolioze naginjanjem trupa postranično (latero-lateralno) u frontalnoj ravnini.

MRI jest indicirana kada postoji bol, brza progresija deformiteta, neurološki ispad ili atipični obrazac deformiteta (lijevostrana torakalna skolioza ili nepostojanje torakalne lordoze). MRI kralješnice smatra se standardom u preoperativnoj obradi AIS (138).

## 1.6 LIJEČENJE ADOLESCENTNE IDIOPATSKE SKOLIOZE

### 1.6.1 Konzervativno liječenje

Obzirom na preporuke internacionalnog Društva za ortopedsko i rehabilitacijsko liječenje skolioze (engl. *Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment*, SOSORT) iz 2012. godine konzervativno liječenje AIS obuhvaća primjenu steznika (ortoza), fizioterapijske za skoliozu specifične vježbe (FSSV), manualnu terapiju i vježbe disanja (139).

#### 1.6.1.1 Ortoze

Ortozu propisujemo kada je kut po Cobbu  $\geq 20^\circ$ , dijete je u fazi rasta, a vidljiva je progresija deformiteta ili postoji povećani rizik progresije AIS.

Ortoze mogu biti cervikotorakolumbosakralne (Milwaukee), torakolumbosakralne, TLSO (Boston, Wilmington, Cheneau) ili novije dinamičke ortoze (SpineCor) i rigidne (Sforzesco). Najčešće propisivana je Chêneau ortoza, iako nema čvrstih dokaza o prednostima i boljoj efikasnosti pojedine ortoze. Prilikom izrade ortoze važan je trouporišni mehanizam i jastučić koji vrši pritisak na konveksitet torakalne krivine (u razini apikalnog kralješka ili kaudalno od apeksa krivine) (140). Pritisak mora biti usmjeren dorzolateralno i ventromedijalno, ali nema jedinstvenog mišljenja o obliku jastučića kojim vršimo pritisak. Zbog psihološkog utjecaja ortoze na adolescenta potrebno je propisati najmanje invazivnu, a istovremeno najučinkovitiju vodeći računa o kliničkoj slici bolesnika. U početku liječenja ortoza se nosi cijelo vrijeme, odnosno 23 sata dnevno ili najmanje 18 sati dnevno. Kako uspjeh liječenja ovisi o vremenu nošenja ortoze, smatra se da vrijeme provedeno u ortozi mora biti u skladu s težinom deformiteta i dobi djeteta.

Potrebno je timsko praćenje (liječnik, ortotičar, fizioterapeut) svakih 3-6 mjeseci. Ortoza se nosi do završetka rasta kralješnice nakon čega postepeno smanjujemo vrijeme nošenja. Tijekom nošenja ortoze potrebno je provoditi stabilizacijske vježbe koje omogućuju prilagodbu posturalnog sustava i zadržavaju postignutu korekciju (141).

Brojne su studije proučavale učinkovitost liječenja ortozama i rezultati su bili kontradiktorni. Nachemson i sur. u multicentričnoj, nerandomiziranoj, prospektivnoj studiji gledali su učinkovitost ortoze u liječenju AIS (142). Studija je uključila djevojčice između 10. i 15. godine starosti koje su imale torakalnu ili torakolumbalnu skoliozu, a stupanj deformiteta mjeren kutom po Cobbu između 25°-35°. Progresija krivine  $\geq 6^\circ$  zabilježena na uzastopnim radiološkim kontrolama značila je neuspjeh liječenja. Učinkovito liječenje u skupini s ortozom iznosilo je 74% za razliku od 34% u skupini bez terapije. Dolan i Weinstein su 2007. godine sistematskim pretraživanjem literature obuhvatili 15 studija gdje su primijenjene TLSO (koštana nezrelost, <15 godina, kut po Cobbu 20°-45°) i tri studije gdje je bilo samo praćenje bolesnika (143). Operativno liječenje bilo je potrebno u 23% slučajeva nakon nošenja ortoze i 22% u skupini bez terapije.

Međutim, velika prekretnica u važnosti i, možemo slobodno reći, nužnosti liječenja ortozom jest objava rezultata studije BRAIST (engl. *Bracing in Adolescent Idiopathic Scoliosis Trial*) (144). Weinstein i sur. su 2007. godine započeli prospektivnu, multicentričnu, studiju o učinkovitosti liječenja ortozom u prevenciji progresije deformiteta iznad 50°. U studiju su bila uključena 242 bolesnika, od čega 116 randomiziranih i 126 koji su sami odlučivali o načinu liječenja (ortoza naspram samo praćenja progresije bolesti). Propisana je TLSO (koštana nezrelost, kronološka dob između 10–15 godina, kut po Cobbu 20°-40°) uz minimalno 18 sati nošenja ortoze što je kontrolirano toplinskim senzorom.

Uspješnost liječenja ortozom iznosila je 72% za razliku od kontrolne skupine gdje je iznosila 48%. U randomiziranoj kohorti odnos uspjeha liječenja sa/bez ortoze iznosilo je 75%, odnosno 42%. Treba napomenuti da je vremenski period nošenja ortoze u toj studiji bio od



velikog značaja. Prosječno vrijeme nošenja bilo je  $12,1 \pm 6,5$  sati tijekom 24 sata. Ako se ortoza nosi manje od 6 sati dnevno, uspjeh liječenja je 41%, dakle bez ikakve razlike u odnosu na kontrolnu skupinu. Ukoliko se ortoza nosi najmanje 12,9 sati dnevno, uspjeh je 90-93%.

Ortoza značajno smanjuje progresiju deformiteta i vrijeme provedeno u ortozi doprinosi uspjehu liječenja. Negrini i sur. su u kohortnu prospektivnu studiju uključili 73 bolesnika s AIS poštivajući metodološke kriterije SRS i SOSORT-a. Gledali su ukupnu učinkovitost konzervativnog liječenja u prevenciji progresije deformiteta (ortoza uz FSSV, dok se 35 bolesnika odlučilo za uobičajene fizioterapijske vježbe). Studija je pokazala učinkovitost primjene ortoze i FSSV, štoviše 52,3% AIS se popravilo, dok je samo jedan bolesnik liječen operativno. U skupini koja se pogoršala vrijeme nošenja je bilo manje od preporučenog uz veći postotak onih koji ili nisu provodili vježbe ili su provodili standardne medicinske vježbe (145).

#### 1.6.1.2 Fizioterapijske za skoliozu specifične vježbe

FSSV koristimo u liječenju blagih AIS u svrhu sprečavanja progresije deformiteta i prije primjene ortoze u svrhu poboljšanja mobilnosti i elasticiteta trupa i kralješnice. Provode se istovremeno uz nošenje ortoze kako bismo izbjegli hipotrofiju miškulature, rigidnost i pojavu ravne kralješnice. Važne su i kada završavamo liječenje ortozom zbog boljeg očuvanja trodimenzionalne korekcije trupa. U odrasloj dobi provode se u prevenciji bolne kralješnice, respiratornih poteškoća, kontraktura te progresije deformiteta. Prije operativnog zahvata vježbama se nastoji zadržati mobilnost kralješnice i omogućiti bolja korekcija, a nakon završenog operativnog liječenja koriste se zbog korekcije posture, ravnoteže i bolje estetike trupa i tijela (139).

FSSV su prilagođene posebno za svakog bolesnika ovisno o medicinskoj i fizioterapeutskoj evaluaciji. Osnovni princip je autokorekcija i kontrakcija, koju svaki bolesnik posebno savladava, nakon čega slijede stabilizacijske vježbe koje uključuju neuromotornu kontrolu, propriocepciju i ravnotežne reakcije ovisno o specifičnosti pojedine škole (146–148). U većini FSSV-škola vježbe su uključene u aktivnosti dnevnog života i provode se kod kuće pod nadzorom roditelja.

Najpoznatije FSSV-škole su: znanstveno utemeljene vježbe za skoliozu, engl. *Scientific exercise approach to scoliosis* (149), vježbe po Katarini Schroth (150–152), fizioterapijska škola za skoliozu-Barcelona, engl. *Barcelona scoliosis physical therapy school-BSPTS* (153), Dobomed (154), vježbe postraničnog otklona engl. *side shift* (155), funkcionalna individualna terapija za skoliozu i Lyonska škola.

Neki elementi su zajednički za sve škole, a jedna od temeljnih postavki je trodimenzionalna autokorekcija, odnosno postizanje najbolje posture trupa putem kontrakcije mišića. Također gotovo sve vježbe koriste postranični otklon tijela prema konkavnoj strani krivine uz izometričku kontrakciju u korigiranom položaju. Provodi se istezanje uz derotaciju trupa, a pritom su važne kontrolirane vježbe disanja.

Vježbe za korekciju posture, simetrične vježbe koje se rutinski provode obično su vježbe jačanja niskog inteziteta uz vježbe istezanja. Najpoznatije su joga, pilates, ali i drugi programi koji uključuju niz drugih elemenata ovisno o znanjima fizioterapeuta. Do sada nije dokazana učinkovitost ovakvih vježbi u AIS (146,147,156).

Negirini i sur. analizirali su učinkovitost FSSV u liječenju AIS na osnovu 20 studija, od čega šest randomiziranih (146,147). Jedna od novijih je Wana i sur. koji su liječili 80 bolesnika s AIS. Ciljana skupina je provodila asimetrične vježbe, odnosno FSSV dok je kontrolna skupina imala posturalne vježbe, elektrostimulaciju i vježbe istezanja. Nakon šest mjeseci u skupini koja je provodila FSSV deformitet je bio za 15° manji u odnosu na 7° poboljšanja unutar kontrolne skupine.

Zaključak pregleda literature jest da su današnje spoznaje dovoljne da FSSV smatramo prikladnim u liječenju AIS iako ne možemo reći koji je specifični pristup najbolji. FSSV mogu dovesti do poboljšanja stupnja deformacije mjenog po Cobbu uz učinak na mobilnost, snagu i ravnotežu cijelog tijela. Nedavno su objavljene dvije dobro dizajnirane, randomizirane studije koje su promatrale učinak FSSV (škola po Katarini Schroth) i zaključile da provođenje specifičnih vježbi uz fizioterapeutsko praćenje smanjuje kut po Cobbu za razliku od povećanja deformiteta u kontrolnoj skupini ispitanika (151,152,157). Potrebne su daljnje studije, posebno randomizirane koje će znanstvenu utemeljenost terapije podići na višu razinu.

Manualna terapija u smislu lagane kratkotrajne mobilizacije ili tehnike opuštanja mekog tkiva provodi se u kombinaciji s FSSV.

Ukoliko postoji poremećaj plućne funkcije, ali i tijekom nošenja ortoze primjenjuju se vježbe disanja u svrhu poboljšanja respiratorne funkcije. Vježbe disanja su sastavni dio većine škola FSSV (139).

Bavljenje sportom i sportska aktivnost ne predstavlja način liječenja AIS. Sport pozitivno djeluje na ukupno stanje djeteta, fizičku kondiciju, aerobni kapacitet i bez obzira koji način liječenja odaberemo, preporuča se nastaviti s rekreativnim aktivnostima (158). Potreban je oprez i redukcija težih tjelesnih opterećenja i kontaktnih sportova tijekom liječenja ortozom. Isto tako kada postoji veliki rizik za progresiju deformiteta ograničavaju se natjecateljski sportovi koji izazivaju preveliku mobilnost kralješnice (159,160).

### 1.6.2 Kirurško liječenje

Kirurško liječenje je potrebno u 10% bolesnika s AIS. Općenito govoreći operacija je indicirana kada je kut po Cobbu  $45^{\circ}$ –  $50^{\circ}$  jer očekujemo progresiju deformiteta oko  $1^{\circ}$  godišnje bez obzira na završeni skeletni rast (161). Odluka o operativnom liječenju mora biti donesena za svakog bolesnika individualno uzimajući u obzir klinički status, pridružene bolesti, želje bolesnika i učinak na kvalitetu života.

Zanimljive su dvije velike retrospektivne studije koje su uključile 156 bolesnika u vremenskom periodu od 20 godina bilo da su liječeni ortozom ili operativnim zahvatom. Nije bilo razlike u skupinama obzirom na kvalitetu života i zdravlje pojedinca. Obje skupine su imale češće križobolje, više bolovanja i radiološki verificiranu degenerativnu bolest diska u usporedbi s kontrolnom skupinom (162,163). Naime, osim u slučaju izrazito velike i progresivne skolioze, kirurško liječenje neće smanjiti morbiditet niti poboljšati kvalitetu života adolescentnog bolesnika kada bude u odrasloj dobi (164).

Ciljevi operativnog liječenja su zaustaviti progresiju ukočenjem kralješnice, odnosno korigirati deformitet i poboljšati fizički izgled bolesnika. Kirurško liječenje može biti takvo da se kralješnica ukoči (spondilodeza) i bez spondilodeze (engl. *fusionless surgery*). Kirurški zahvati se mogu podijeliti obzirom na način pristupanja kralješnici pa razlikujemo prednji, stražnji ili kombinaciju oba pristupa.

Operativno liječenje skolioze je započelo 60-ih godina prošlog stoljeća kada je Paul Harrington uveo distrakcijske šipke (165). Upotrebom šipke korigirao je krivinu tako da je konkavnu stranu istežao, a s višestrukim kukama vršio kompresiju na konveksnu stranu krivine. Nedostatak kirurškog zahvata bila je nedovoljna kontrola vertebralne rotacije i gubitak korekcije u sagitalnoj ravnini.

Upravo zbog bolje trodimenzionalne kontrole deformacije Cotrel i Dobousett uvode drugu generaciju instrumenata (166). Stabilnost se postizala dvostrukim šipkama i višestrukim kukicama bez potrebe za vanjskom imobilizacijom.

Danas se stabilnost šipki i kralješnice osigurava pedikularnim vijcima, kukicama, žicama ili hibridnim sustavima koji koriste kombinaciju pedikularnih vijaka, kukica i žica. Operativni rez se radi u središnjoj liniji, pedikularni vijci se učvrste, dvije metalne šipke se mjere i pričvrste na vijke. Segmentalna spinalna fiksacija omogućuje trodimenzionalnu korekciju deformiteta, manju fuziju i bolju posturu kralješnice u sagitalnoj ravnini što je od posebnog značaja u lumbalnom segmentu (167).

Suk i sur. su pet godina pratili 203 bolesnika s AIS liječena fiksacijom pedikularnim vijcima (168). Korekcija deformiteta postignuta je u 69% bolesnika uz poboljšanje torakalne kifoze, manju ukupnu fuziju, a bez zabilježenih neuroloških komplikacija. Kim i sur. su uspoređivali rezultate pedikularne fiksacije i hibridnog sustava (proksimalno kuke, distalno pedikularni vijci) (169). Nakon dvije godine pedikularna fiksacija je pokazala bolju korekciju krivine bez neuroloških komplikacija u obje promatrane tehnike. Suprotno tim rezultatima, Cheng i sur. nisu našli razliku u korekciji deformiteta uspoređujući hibridni sustav (sublaminarne žice/kukice/pedikularni vijci) i transpedikularne vijke (170).

Prednji pristup se koristi u operativnom liječenju torakolumbalnih i lumbalnih AIS. Korekcija se postiže manjim ukočenjem kralješnice što je posebno važno zbog očuvanja pokretljivosti kralješnice. Pristupa se na konveksitet krivine, vrši se ekscizija diska s umetanjem koštanog autolognog presatka uz fiksaciju šipkom i pedikularnim vijcima. Danas imamo dvostruke šipke s multiplim vertebralnim vijcima koji omogućavaju dobru fiksaciju, bolju korekciju u sagitalnoj ravnini i minimalnu postoperativnu protekciju. Ponekad se u istom operativnom zahvatu koriste oba pristupa.

Kada imamo velike i nefleksibilne krivine, prvo se radi prednje opuštanje i fuzija, a potom slijedi stražnja stabilizacija kralješnice. Također kada je dijete u fazi rasta

kombiniranim pristupom izbjegavamo fenomen urušavanja (engl. *crankshaft* koji nastaje kada prednji trupovi kralješaka nastavljaju rasti, a stražnji dijelovi kralješnice su ukočeni). Nedostaci otvorene torakotomije su oštećenje implantata, pseudoartroza, ožiljak i nepovoljni učinak na funkciju pluća (171).

Crawford i sur. su 1993. godine u dječjoj klinici Cincinnati počeli koristiti video-asistiranu torakoskopsku kirurgiju u liječenju AIS (172). Taj pristup zahtijeva izuzetnu vještinu i iskustvo samog operatera zbog svoje složenosti, neposredne blizine vitalnih struktura te zbog anestezije koja podrazumijeva ventilaciju jednog pluća (173). Kakve su doista prednosti u odnosu na stražnji pristup i pedikularnu fiksaciju tek treba dokazati (174,175).

Potter i sur. su pokazali bolju korekciju deformiteta kod Lenke tip I krivine upotrebom stražnjeg pristupa na kralješnicu (176). Hee i sur. su zaključili da se kod torakolumbalnih i lumbalnih skoliza stražnjim pristupom mogu postići dobri rezultati i da nema razlike u korekciji deformiteta u promatranima ravninama. Jedina prednost prednjeg pristupa je za segment kraća fuzija lumbalne kralješnice (177). Uvođenjem pedikularnih vijaka stražnji pristup postiže sve prednosti prednjeg pristupa bez kompromitiranja plućne funkcije.

Odluka o tehnici provođenja ovisi o kliničkoj slici, dostupnoj opremi, iskustvu, znanju i odabiru kirurga (178). Prosječni postoperativni boravak u bolnici je 5-7 dana, a većina adolescenata se vraća školskim aktivnostima 4–6 tjedana nakon operacije.

U novije vrijeme se koristi minimalno invazivna torakoskopska kirurgija u postavljanju Nitinol<sup>®</sup> spojnice u ploče rasta prednjih dijelova trupova kralješaka što modulira rast i dovodi do stabilizacije krivine (engl. *fussionless surgery*). Betz i sur. u retrospektivnoj studiji koja je uključila 21 bolesnika zaključili su da je procedura sigurna, bez većih komplikacija te da stabilizira progresiju AIS (179). U drugoj studiji dvije godine su pratili 28 bolesnika s torakalnom skoliozom. Kada je torakalna skolioza bila  $<35^\circ$ , uspješnost korekcije i stabilizacija deformiteta iznosila je 77,7%, za razliku od 25% kod krivina  $\geq 35^\circ$  (180).

Infekcije su jedna od komplikacija operativnog liječenja. Rane postoperativne infekcije nastaju u prva tri mjeseca i javljaju se u 1% operativnih zahvata. Najčešći uzročnik bio je *Staphylococcus aureus*, potom beta-hemolitički streptokok i aerobni gram-negativni bacili. Liječenje uključuje debridman, čišćenje rane uz intravensku primjenu antibiotika u trajanju od 4 do 6 tjedana, potom se nastavlja s peroralnom primjenom antibiotika do potpunog cijeljenja kosti. Rjeđe se javljaju kasne infekcije (nakon godine dana), a najčešći uzročnik je *Propionibacterium acnes* ili *Staphylococcus epidermidis*. Kasne ili rekurentne infekcije zahtijevaju vađenje implantata i primjenu antibiotika (181,182).

Oštećenje spinalne moždine javlja se u 0,1–0,5% bolesnika, a rizični faktori su spinalna stenoza, Chiari malformacija, sindrom sapete kralješničke moždine i siringomijelija (183). Tijekom trajanja operacije važna je kontrola neuroloških funkcija koja se vrši pomoću somatosenzornih i motoričkih evociranih potencijala.

## 1.7 TIJEK BOLESTI

Za bolje razumijevanje tijeka bolesti i dugoročne prognoze AIS važno je promotriti dvije cjeline. Prvo je progresija bolesti kod adolescenata i drugo jednako važno utjecaj bolesti na kvalitetu života. Liječnici i bolesnici moraju biti upoznati s rizicima progresije bolesti kako bi donijeli ispravnu odluku o načinu liječenja.

Čimbenici koji imaju utjecaj na progresiju AIS su: zrelost djeteta (dob u vrijeme postavljanja dijagnoze, menarha i preostali potencijal koštanog rasta), veličina krivine i položaj vrha krivine. Mnogi kliničari smatraju da torakalne krivine imaju najveću sklonost progresiji, između 58% pa sve do 100% (184,185). Što je manja koštana i spolna zrelost, veća je vjerojatnost progresije AIS. Isto tako veća je vjerojatnost pogoršanja AIS ako je deformitet izraženiji kod postavljanja dijagnoze i završetkom skeletnog rasta (171).

Nekoliko studija je promatralo čimbenike važne za progresiju AIS. Peterson i Nachemson u prospektivnoj, multicentričnoj studiji pratili su 175 djevojčica sa stupnjem krivine između  $25^{\circ}$ - $30^{\circ}$  (186). Našli su izrazitu povezanost sa stupnjem koštane zrelosti (Risserov znak), položajem apeksa krivine (torakalna i torakolumbalna), neuravnoteženom kralješnicom i kronološkom dobi djeteta. Matematičku jednadžbu za kvantificiranje rizika progresije razvili su Lonstein i Carlson (187). Važni faktori progresije bolesti su stupanj krivine po Cobbu, kronološka dob djeteta i Risserov znak. Do istog zaključka došli su Karol i sur. promatrajući 210 dječaka (188). Jedina je razlika u tim studijama što su dječaci u vrijeme postavljanja dijagnoze AIS bili stariji od djevojčica i samim tim imali su produljenu progresiju bolesti u odnosu na kronološku dob. Zbog toga praćenje dječaka treba biti do potpunog okoštavanja ilijakalne apofize (Risser 5), a školski probir treba planirati u kasnijoj životnoj dobi.

Prve retrospektivne studije koje su promatrale dugoročni utjecaj skolioze na zdravlje bolesnika pokazale su veću smrtnost i češće kardiopulmonalne bolesti. Važno je napomenuti da je u studijama nepoznati udio bolesnika sa sekundarnom skoliozom čiju prognozu određuje osnovna bolest. Isto tako nije učinjen probir bolesnika obzirom na dob pojave skolioze, odnosno uključeni su bolesnici s infantilnom i juvenilnom skoliozom. Na taj način prikazana prognoza unosila je nemir među bolesnike s AIS (189–191).

Najčešće poteškoće koje se javljaju u AIS su progresija deformiteta, bolovi u kralješnici, kardiopulmonalne bolesti i psihosocijalni utjecaj bolesti. Iako se mogu vidjeti kod većine neoperiranih bolesnika, težina simptoma i utjecaj na kvalitetu života je različit.

Progresija stupnja deformiteta može biti i nakon završenog rasta što je pokazano u prospektivnoj studiji Weinsteina i Ponsetija koja je uključila 102 bolesnika praćena 40,5 godina (161). U 68% ispitanika došlo je do pogoršanja stupnja deformiteta. Najveću sklonost progresiji, oko  $1^{\circ}$  godišnje, imaju bolesnici s torakalnom skoliozom i to oni koji u vrijeme završetka rasta imaju stupanj krivine  $>50^{\circ}$ . Torakolumbalne skolioze progrediraju  $0,5^{\circ}$ , a



lumbalne tek  $0,24^\circ$  tijekom godine dana. Ukoliko lumbalne i torakalne skolioze završetkom rasta imaju  $<30^\circ$ , ne očekuje se progresija deformiteta.

Funkcija pluća je smanjena u bolesnika s torakalnom skoliozom i postoji izravna povezanost porasta stupnja krivine i smanjenja vitalnog kapaciteta (161). U završnoj fazi razvoja volumena grudnog koša kritičan je rast torakalne kralješnice nakon 10. godine života bolesnika pa sve do njegovog završetka rasta kada se volumen grudnog koša udvostruči i dosegne vrijednosti odraslog čovjeka (192). Ako je torakalna skolioza veća od  $50^\circ$ , očekuje se smanjenje vitalnog kapaciteta pluća i otežano disanje, a rijetko teže kardiorespiratorne bolesti (193,194). Kod torakalne skolioze od  $\geq 70^\circ$ , a posebno u kombinaciji s hipokifozom značajno se smanjuje forsirani vitalni kapacitet pluća i forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (195). Simptomi restriktivne plućne bolesti postaju jasno izraženi kada stupanj krivine prelazi  $100^\circ$  (194,195).

Bolovi u kralješnici u bolesnika s AIS prisutni su u većoj mjeri, većem intenzitetu i dužem trajanju u odnosu na kontrolne skupine po dobi i spolu bez deformiteta kralješnice (193,194,196,197). Unatoč tomu kvaliteta života nije narušena, radna sposobnost i aktivnosti dnevnog života ne razlikuju se obzirom na kontrolne skupine (193,194). Lumbalne i torakolumbalne skolioze češće su povezane s križoboljom posebno kada je vidljiva rotatorna subluksacija na kaudalnom dijelu krivine (193). Velika studija iz St. Justin bolnice u Montrealu, Kanada, promatrala je 2092 bolesnika s AIS koji su liječeni, bilo ortozom, bilo operativno (196). Incidencija i intenzitet boli su bili značajno viši u bolesnika s AIS u odnosu na kontrolnu skupinu i zabilježen je veliki negativni utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Težina kliničke slike AIS kao i operativno liječenje nisu imali utjecaj na prevalenciju boli.

Bolesnici s AIS nemaju značajnijih ograničenja u aktivnostima dnevnog života (193,194,197). Tako adolescenti s idiopatskom skoliozom normalno završavaju školovanje, zapošljavaju se, imaju djecu i obitelj, a u starijoj životnoj dobi ostaju fizički aktivni.

Međutim, ne može se zanemariti utjecaj deformiteta kralješnice na fizički izgled i poimanje tijela. Bolesnici s AIS nezadovoljni su izgledom tijela, nezadovoljni su kako izgledaju u odjeći ili kupaćem kostimu. Trećina bolesnika smatra da je deformitet kralješnice ograničio kvalitetu života u smislu težih tjelesnih napora, kupovini odjeće i smanjenom samopouzdanju. Kako postaju stariji deformitet kralješnice postaje izraženiji, većina ima bolove u kralješnici, a utjecaj fizičkog izgleda na samopouzdanje ne treba zanemariti (196,197).

Preporuka i plan liječenja za svakog bolesnika mora biti individualiziran tako da roditelji i dijete budu informirani o tijeku, mogućnostima liječenja i prognozi bolesti.

## **2 HIPOTEZA**

Postavljena hipoteza bila je da morfološke promjene intervertebralnog segmenta kralješnice, u prvom redu degeneracija diska (DD), mogu biti uzrokom boli u bolesnika s AIS.

### **3 CILJEVI RADA**

#### **3.1 Opći ciljevi**

Opći cilj ovog rada bio je utvrditi korelacije između pojavnosti morfoloških promjena intervertebralnog segmenta analiziranih MRI u bolesnika s AIS i njihovih ispitivanih posebnosti.

#### **3.2 Specifični ciljevi**

1. Koja je učestalost Schmorlovih hernija (SH) u bolesnika s AIS i kakva je korelacija SH s DD?
2. Kakva je distribucija morfoloških promjena intervertebralnog segmenta ovisno o udaljenosti od apeksa skoliotične krivine?
3. Koje morfološke promjene intervertebralnog segmenta kod AIS uzrokuju najveću bolnost?
4. Koje morfološke promjene intervertebralnog segmenta u bolesnika s AIS najviše mijenjaju funkcionalnu sposobnost tih bolesnika?

## **4 MATERIJALI I METODE**

### **4.1 Nacrt istraživanja**

Po specifičnom ustroju ovo je istraživanje presječno (engl. *cross-sectional*). Istraživanje je provedeno u Ambulanti za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Odjela za dječju ortopediju, Klinike za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16.

Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb te Središnje etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Roditelji ili skrbnici svih sudionika potpisali su dokument informiranog pristanka za sudjelovanje djece u istraživanju. Istraživanje nije bilo registrirano na javnom registru.

### **4.2 Ispitanici**

Ciljanu populaciju činili su bolesnici s dijagnosticiranom idiopatskom skoliozom s navršениh 10 godina života pa do završetka skeletnog rasta.

#### *Kriteriji uključivanja*

1. minimalni stupanj krivulje po Cobbu od 10°
2. navršениh 10. godina života pa do završetka skeletnog rasta
3. Risserov znak od 0 - 4

### *Kriteriji neuključivanja*

1. istovremeno prisustvo neke druge bolesti
2. nestrukturna skolioza
3. kut skolioze po Cobbu veći od 40°
4. sekundarna skolioza
5. akutna hernijacija diska
6. završeni skeletni rast (Risserov znak 5)

### *Kriteriji isključivanja*

S obzirom da se radilo o presječnom istraživanju, nisu primijenjeni kriteriji isključivanja.

#### *4.2.1 Vrsta uzorka*

Birali smo susljedni (engl. *consecutive*) uzorak svih bolesnika koji su tijekom istraživanja došli na pregled.

#### *4.2.2 Veličina uzorka*

Analiza potrebne veličine uzorka napravljena je prije početka prikupljanja podataka. Završno je bilo potrebno  $n=109$  ispitanika kako bismo uz statističku snagu od 80% proizveli 95%-tni interval pouzdanosti širine 0,20 oko Spearmanovog koeficijenta korelacije ranga boli s morfološkim promjenama intervertebralnog segmenta kralješnice. Očekivana vrijednost Spearmanovog koeficijenta korelacije ranga procijenjena je na temelju pilot istraživanja učinjenog na  $n=12$  ispitanika na  $\rho=0,50$ . Radi očekivanih najviše 10% nepotpuno ili pogrešno prikupljenih podataka, početno potrebna veličina uzorka procijenjena je na  $n=120$ . Analiza statističke snage učinjena je na mrežnom servisu: <http://www.raosoft.com/samplesize.html>.

## 4.3 Varijable

### 4.3.1 Ishod

Glavni ishod istraživanja bila je subjektivna procjena boli mjerena VAS-om od 10 stupnjeva gdje 0 predstavlja nepostojanje boli, a 10 najveću moguću bol. Sekundarni ishodi bili su indeksi kvalitete života. Oswestry indeks nesposobnosti (engl. *Oswestry Disability index*, ODI) koji promatra utjecaj boli na aktivnosti svakodnevnog života i funkcionalnu nesposobnost koja iz toga proizlazi. Upitnik kvalitete života, Društva za istraživanje skolioze za bolesnike-22r (engl. *Scoliosis Research Society-22r Patient Questionnaire*, SRS-22r) kojim se ispituje pet parametara: funkcija, bol, vlastita percepcija bolesti, mentalni status i zadovoljstvo dosadašnjim načinom liječenja.

### 4.3.2 Neovisne varijable

1. Radiološke snimke kralješnice: PA i postranične snimke od cervikotorakalnog do lumbosakralnog prijelaza, uključujući bočne kosti zbog procjene koštane zrelosti. Na PA snimkama određen je kut skolioze po Cobbu i torzija po Nash Moe. Također su izmjereni kut inklinacije diska, kut uklinjenosti diska i koronarna migracija za apeks krivine te za segmente ispod i iznad apeksa krivine. Na postraničnim snimkama određen je kut kifoze po Cobbu.
2. MRI torakalne i lumbalne kralješnice na aparatu jačine 1,5 Tesla, Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Njemačka. Upotrijebili smo originalne zavojnice proizvođača za kralješnicu, sagitalne presjeke T1, T2 i STIR (engl. short tau inversion recovery) mjerene slike. U analizi slika MRI T1 mjerena slika se koristi za prepoznavanje anatomskih struktura. U T2 mjerenoj slici patološke promjene mijenjaju intenzitet signala i na taj način otkrivamo odstupanja. U MRI kralješnice posebno se koristi i

STIR mjerena slika gdje se ugasi intenzitet masnog tkiva kojim obiluju koštane strukture i na taj način patološke promjene postaju izraženije.

#### 4.3.3 *Varijable čiji smo učinak statistički kontrolirali („zbunjujuće varijable“)*

Zbunjuće varijable čiji smo učinak statistički kontrolirali bile su: spol, dob, menarha, tjelesna težina i visina.

## 4.4 **Postupci**

Na prvom fizijatrijskom pregledu temeljem anamneze, kliničkog pregleda i radiološke obrade kralješnice postavljena je dijagnoza AIS.

Anamneza je obuhvatila obiteljsku pojavnost deformiteta kralješnice, podatke o upalnim imunoreumatološkim bolestima, trudnoći majke, porodu, ranom motoričkom razvoju, pojavi menarhe kod djevojčica te sudjelovanju u sportskim aktivnostima. Ako je bila prisutna bol u kralješnici, bilježili smo bol u posljednjih šest mjeseci, trajanje boli, intezitet boli, učestalost bolnih epizoda i je li pritom bio potreban pregled liječnika, je li bilo potrebno uzimanje lijekova protiv boli i je li postojala funkcionalna nesposobnost (prestanak sportskih aktivnosti i ograničavanje aktivnosti dnevnog života).

Klinički pregled je uključio mjerenje visine, tjelesne mase, dužine donjih ekstremiteta, procjenu ritma hoda te inspekciju posture u frontalnoj i sagitalnoj ravnini. Slijedio je Adamsov test pretklona, a stupanj gibusa izmjeren je skoliometrom po Bunnellu. Neurološki pregled je obuhvatio trbušne reflekse, patelarni i refleks Achillove tetive uz ispitivanje plantarnog odgovora stopala. Testirana je gruba motorna snaga i osjet na donjim ekstremitetima. Obzirom na kliničku sliku i prisutne tegobe učinjen je Lasegue test i test istežanja n. femoralisa. Na kraju pregleda djeca su ispunila upitnike: VAS, ODI, SRS-22r.



Potom je učinjena radiološka obrada kralješnice, a liječenje AIS bilo je u skladu s kliničkom slikom.

## **4.5 Materijali**

### *4.5.1 Oswestry indeks nesposobnosti za križobolju*

Za detaljnu procjenu funkcionalne sposobnosti ispunjavan je ODI (198). To je upitnik kojim temeljito i pouzdano mjerimo nesposobnost bolesnika koji imaju bolnu kralješnicu. Po preporuci autora indeksa koristili smo verziju indeksa 2.0. Indeks je usmjeren na fizičke aktivnosti i podijeljen je u deset dijelova. Obuhvaća intezitet boli, osobnu higijenu, podizanje tereta, hodanje, sjedenje, stajanje, spavanje, spolni život, društveni život i putovanje. Obzirom na dob naših ispitanika izostavili smo spolnu aktivnost te koristili korigirani izračun. U svakom dijelu bodovi mogu biti u rasponu od 0–5, a ukupan rezultat koji se može postići je 45. Stupanj nesposobnosti izračunat je omjerom ukupno postignutog broja bodova te maksimalnog broja bodova. Rezultat smo interpretirali na sljedeći način: 0%-20% minimalna nesposobnost, 21%-40% umjerena nesposobnost, 41%-60% teška nesposobnost, 61%-80% izrazito teška nesposobnost, 81%-100% potpuna nesposobnost (bolesnici su nepokretni ili preuveličavaju trenutne tegobe).

### *4.5.2 Upitnik Društva za istraživanje skolioze za bolesnike-22r*

Drugi upitnik kojeg su bolesnici ispunili je specifični indeks kvalitete života dizajniran za AIS, SRS-22r (199). Sastoji se od 22 kratka pitanja, koja uključuju pet osnovnih kategorija. Kategorije su: fizička aktivnost, bol, vlastiti doživljaj bolesti, mentalni status i zadovoljstvo dosadašnjim načinom liječenja. Svaki parametar se ocjenjuje u rasponu od 1-5 s tim da je 1 =

najlošije, 5 = najbolje. Zbrajanjem svih kategorija i stavljanjem u omjer dobiven je konačni rezultat u rasponu od 1–5 (najgore – najbolje).

#### 4.5.3 Radiološka obrada kralješnice

Učinjen je rendgen kralješnice, PA i postranične snimke od cervikotorakalnog do lumbosakralnog prijelaza uključujući i bočne kosti. Bolesnik je bio u stojećem stavu, bez obuće (ukoliko je postojala asimetrija donjih ekstremiteta, ista je bila korigirana) noge u lagano razmaknutom položaju s rukama prekriženim na ključnim kostima.

##### 4.5.3.1 Klasifikacija skolioze

Tip skoliotične krivine kod bolesnika s AIS je određen analizom PA snimki kralješnice klasifikacijom po Kingu (slika 1). Klasifikacija razlikuje pet tipova skoliotičnih krivina (127).

Tip I dvostruka "S" skolioza; primarna lumbalna. Jednostavno se prepoznaje jer je lumbalna krivina veća u odnosu na torakalnu. Ponekad su obje krivine podjednake, ali su na pregledu gibus i asimetrija izraženiji u lumbalnom dijelu kralješnice.

Tip II dvostruka "S" skolioza; primarna torakalna. Torakalna krivina je veća u odnosu na lumbalnu, ali ponekad mogu biti jednake što uzrokuje poteškoće klasifikacije. Lumbalna krivina mora prelaziti centralnu vertikalnu sakralnu liniju (CVSL), kliničkim pregledom torakalni gibus je izraženiji u odnosu na lumbalni segment. Ukoliko i dalje postoje nedoumice, radiološkim snimkama laterofleksije kralješnice torakalna krivina je ukočenija.

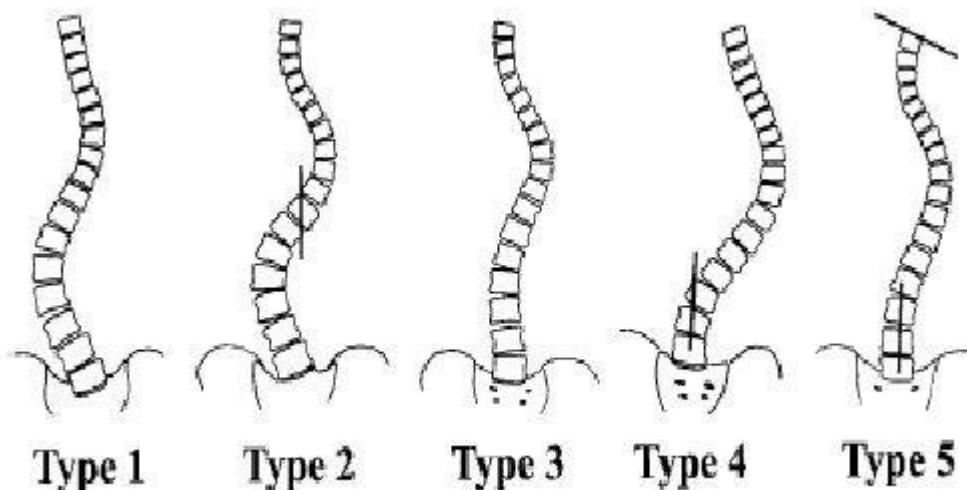
Tip III torakalna skolioza; lumbalna krivina ne prelazi CVSL. Na kliničkom pregledu u testu preklona torakalni gibus je izražen za razliku od lumbalnog koji je minimalan ili uopće ne postoji.

Tip IV torakolumbalna skolioza; jedna dugačka torakalna krivina s L4 kralješkom koji je dio krivine, dok je L5 kralješak centralno položen u odnosu na zdjelicu.

Tip V dvostruka torakalna skolioza; gornja krivina je strukturalna, konveksitet gornje krivine je usmjeren ulijevo, torakalni prvi kralješak je nagnut prema konkavitetu krivine. Kliničkim pregledom vidi se podignuto lijevo rame, a u testu pretklona imamo dva gibusa, gornji usmjeren lijevo i donji usmjeren desno.

**Slika 1.** Klasifikacija adolescentne idiopatske skolioze po Kingu

Tip I dvostruka "S" skolioza; primarna lumbalna, Tip II dvostruka "S" skolioza; primarna torakalna, Tip III torakalna skolioza, Tip IV torakolumbalna skolioza, Tip V dvostruka torakalna skolioza



Izvor: Richards BS, Sucato DJ, Konigsberg DE, Quillet JA. Comparison of reliability between the Lenke and King classification systems for adolescent idiopathic scoliosis using radiographs that were not premeasured. Spine 2003;28:1148-57.

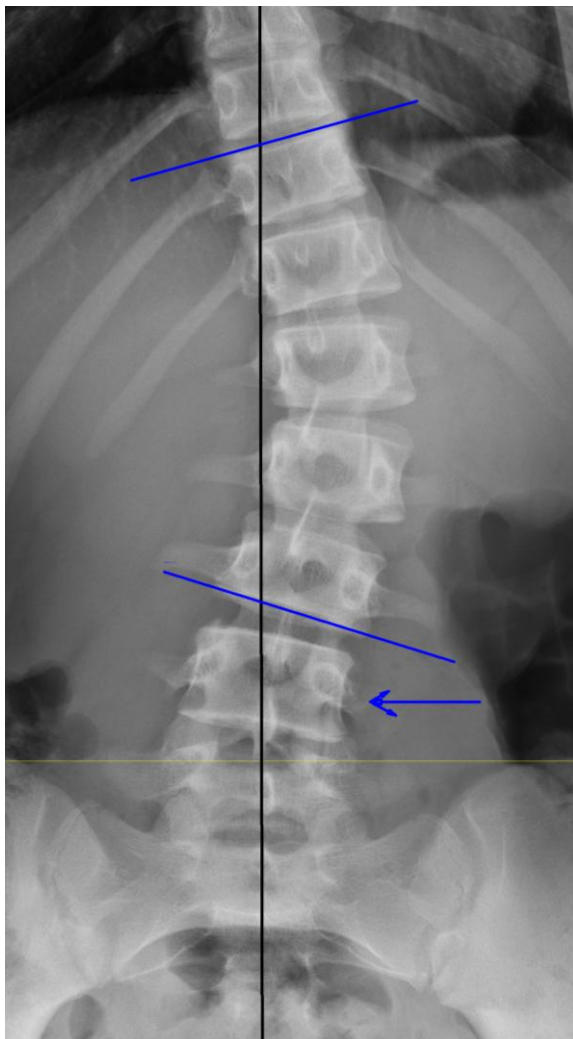
#### 4.5.3.2 Određivanje centralne vertikalne sakralne linije

Na radiogramu u PA projekciji prvo je određena CVSL (138). CVSL je linija koja prolazi kroz središte sakruma, a dobijemo ju tako da povučemo okomicu na crtu koja spaja ilijakalne grebene. Apikalni kralješak/disk je onaj koji je najviše udaljen od CVSL ili pokazuje najveću rotaciju. Potom su određeni kranijalni i kaudalni rubovi krivine, tako da se

odredi rubni kralješak koji je najviše nagnut prema konveksitetu krivine. Neutralni kralješak je onaj koji na PA snimkama ne pokazuje znakove rotacije, pedikularni zglobovi su u simetričnoj poziciji. Neutralni i rubni kralješak mogu biti na istom ili je neutralni za segment kranijalnije ili kaudalnije, ali nikad bliže apeksu od rubnog kralješka. Stabilni kralješak je kaudalno od krivine i centralno ili gotovo centralno siječe CVSL (slika 2).

**Slika 2.** CVSL i rubni kralješci skolioitične krivine

Prvo se na PA rendgen snimci kralješnice povuče crta koja spaja vrhove bočne kosti (žuta crta), povlačenjem okomice koja prolazi kroz sredinu sakruma dobije se CVSL (crna crta). Rubni kralješci su oni koji su najviše nagnuti prema konveksitetu krivine (plave crte). Stabilni kralješak centralno ili gotovo centralno siječe CVSL (strelica).



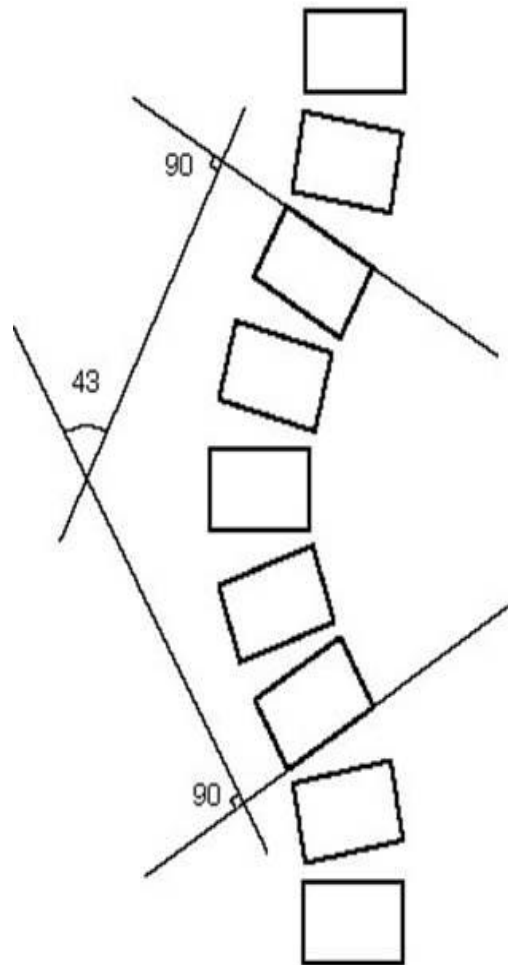
Izvor: korišteno uz dopuštenje bolesnika.

#### 4.5.3.3 Stupanj deformiteta određivanjem kuta po Cobbu

Stupanj deformacije u frontalnoj liniji mjerili smo kutem po Cobbu (slika 3). Kut skolioze po Cobbu je kut koji nastaje presijecanjem dviju okomitih linija. Jedna se okomica vuče na vodoravnu liniju koja rubno prolazi gornjom pokrovnom plohom kranijalnog rubnog kralješka. Druga se okomica vuče na vodoravnu liniju koja rubno prolazi donjom pokrovnom plohom kaudalnog rubnog kralješka. Osim toga u sagitalnoj ravnini koristeći istu metodu izmjeren je stupanj kifoze torakalne kralješnice.

### Slika 3. Kut skolioze mjereno po Cobbu

Mjerenje veličine deformiteta metodom po Cobbu. Prvo se na PA rendgenu kralješnice crtaju vodoravne linije rubno uz gornju pokrovnu ploču gornjeg kralješka i donju pokrovnu ploču donjeg kralješka (crne crte). Kut po Cobbu je kut koji se dobije sjecištem dviju okomitih linija.



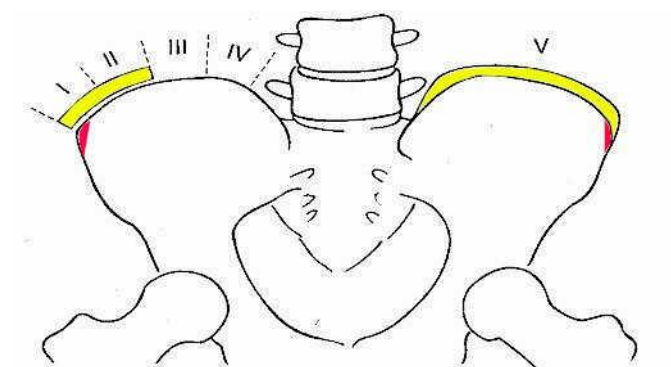
Izvor:slika lijevo korišteno uz dopuštenje bolesnika, slika desno <https://www.clear-institute.org/learning-about-scoliosis/cobb-angle/>

#### 4.5.3.4 Koštana zrelost

U procjeni koštane zrelosti bolesnika korišten je Risserov znak (slika 4). Risserov znak predstavlja okoštavanje grebena ilijačne kosti (137). Stupnjevi od 0–5 opisuju proces okoštavanja koji započinje na lateralnoj strani bočne kosti i širi se medijalno. Okoštavanje apofize u prosjeku traje godinu dana, a potpuno spajanje s ilijačnom kosti traje sljedeće dvije godine. Risser stupanj IV obilježava završeni rast kralješnice.

#### **Slika 4.** Risserov znak

Okoštavanje grebena bočne kosti, stupanj I označava početak okoštavanja dok stupanj V označava završetak skeletnog rasta.



Izvor: <http://boneandspine.com/wp-content/uploads/2011/05/risser-sign.jpg>

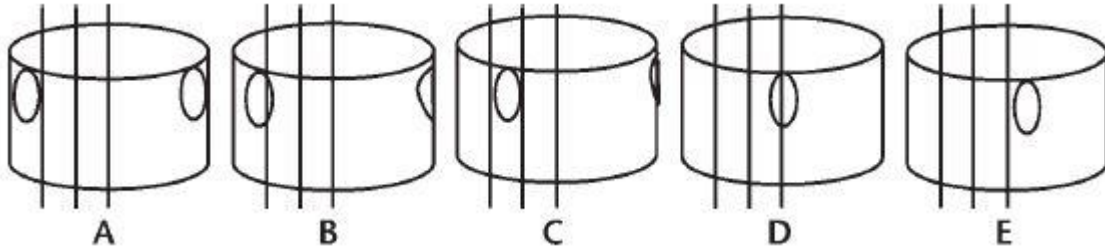
#### 4.5.3.5 Torzija kralješka

Torzija kralješka određena je metodom po Nash-Moe (200) (slika 5). Na radiološkim snimkama, u frontalnoj ravnini izmjeren je stupanj rotacije obzirom na položaj pedikularnih zglobova. Određuje se na način da se polovina kralješka na konveksnoj strani krivine podijeli na tri segmenta i rotacija se mjeri obzirom na položaj pedikla u odnosu na pojedine segmente. Kada nema rotacije, položaj pedikla jest u vanjskim trećinama zamišljenih linija.

### Slika 5. Torzija kralješka po Nash Moe

Stupnjevanje torzije kralješka prema Nash Moe metodi:

A -neutralno (bez rotacije); B- stupanj 1; C -stupanj 2; D- stupanj 3; E- stupanj 4. U frontalnoj ravnini kralješak se podijeli linijama tako da se dobiju vanjska, srednja i unutrašnja trećina (vertikalne linije A-E). Stupanj rotacije se određuje obzirom na položaj konveksno smještenog pedikla unutar vertikalnih linija.



Izvor: Kim H, Kim HS, Moon ES, Yoon C-S, Chung T-S, Song H-T, Suh J-S, Lee YH, Kim S. Scoliosis imaging: what radiologists should know. Radiographics 2010;30(7):1823-42.

#### 4.5.3.6 Kut inklinacije diska, kut uklinjenosti diska i koronarna migracija

Kut uklinjenosti diska (slika 6) je kut koji nastaje između dvije linije koje se povuku uz gornju i donju pokrovnu plohu diska. Kut inklinacije diska (slika 6) je kut koji se dobije između vodoravne linije i linije koja prolazi donjom pokrovnom plohom diska. Koronarna migracija je udaljenost između sjecišta linija koje spajaju rubove diska i CVSL (slika 7). Sve navedeno izmjereno je na apeksu krivine, kao i na segmentu iznad (+1) i ispod apeksa krivine (-1) (slika 7) (201).



### Slika 6. Kut uklinjenosti i kut inklinacije diska

Lijevi dio slike prikazuje kut uklinjenosti diska koji se dobije sjecištem crta koje prolaze kroz donju i gornju pokrovnu ploču diska pripadajućeg intervertebralnog segmenta. Kut inklinacije diska prikazan je na desnoj strani, a dobije se sjecištem vodoravne linije i linije koja prolazi donjom pokrovnom pločom diska.

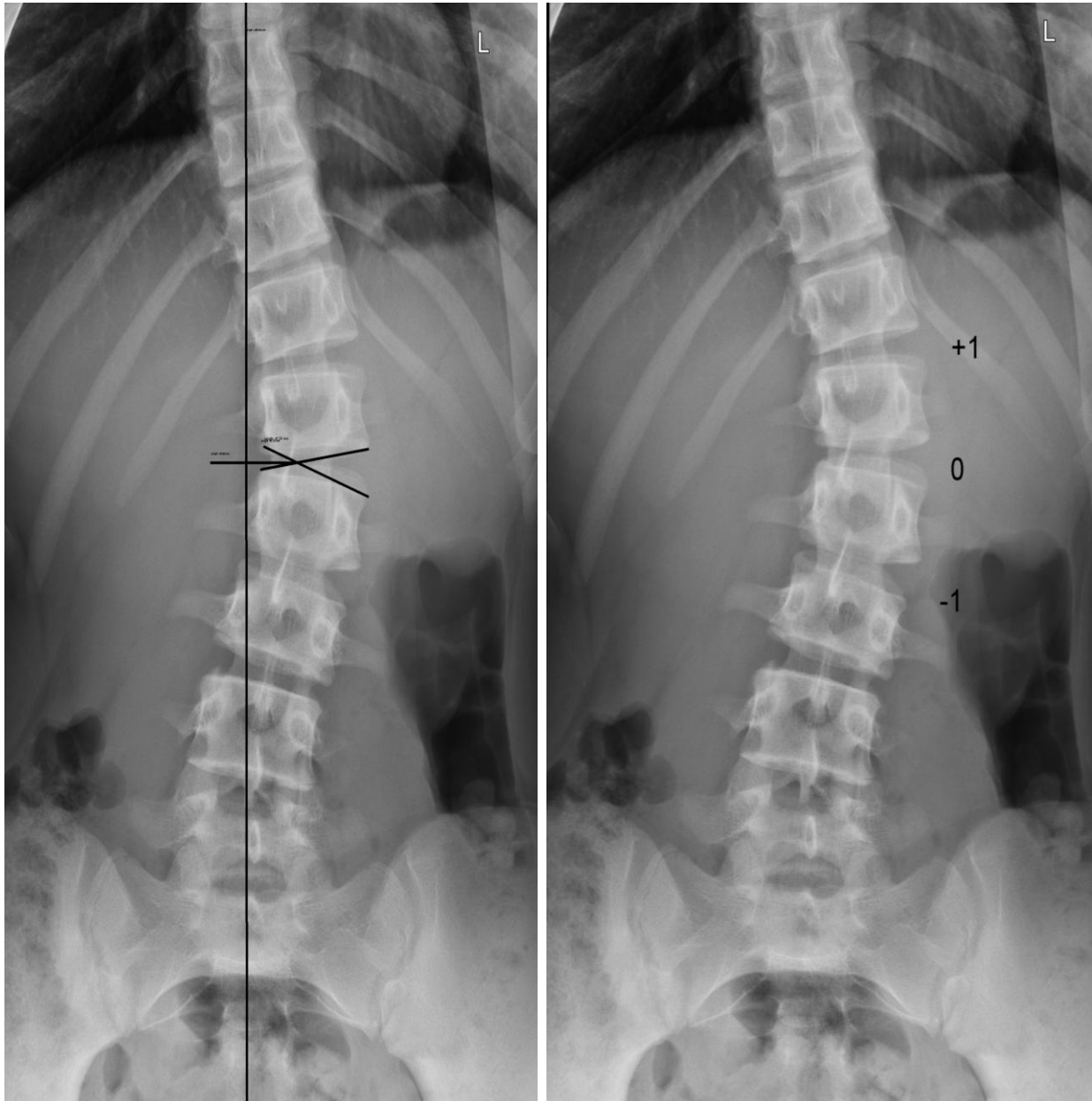


Izvor: korišteno uz dopuštenje bolesnika.

**Slika 7. Koronarna migracija i vrh skoliotične krivine**

Slika lijevo: prikaz koronarne migracije koja predstavlja udaljenost između sjecišta rubova diska i CVSL.

Slika desno: prikaz vrha skoliotične krivine (0 označava vrh krivine, +1 je segment koji je kranijalno od vrha krivine, -1 je segment koji je smješten kaudalno u odnosu na vrh krivine)



Izvor: korišteno uz dopuštenje bolesnika.

#### 4.5.3.7 Magnetska rezonancija torakalne i lumbalne kralješnice

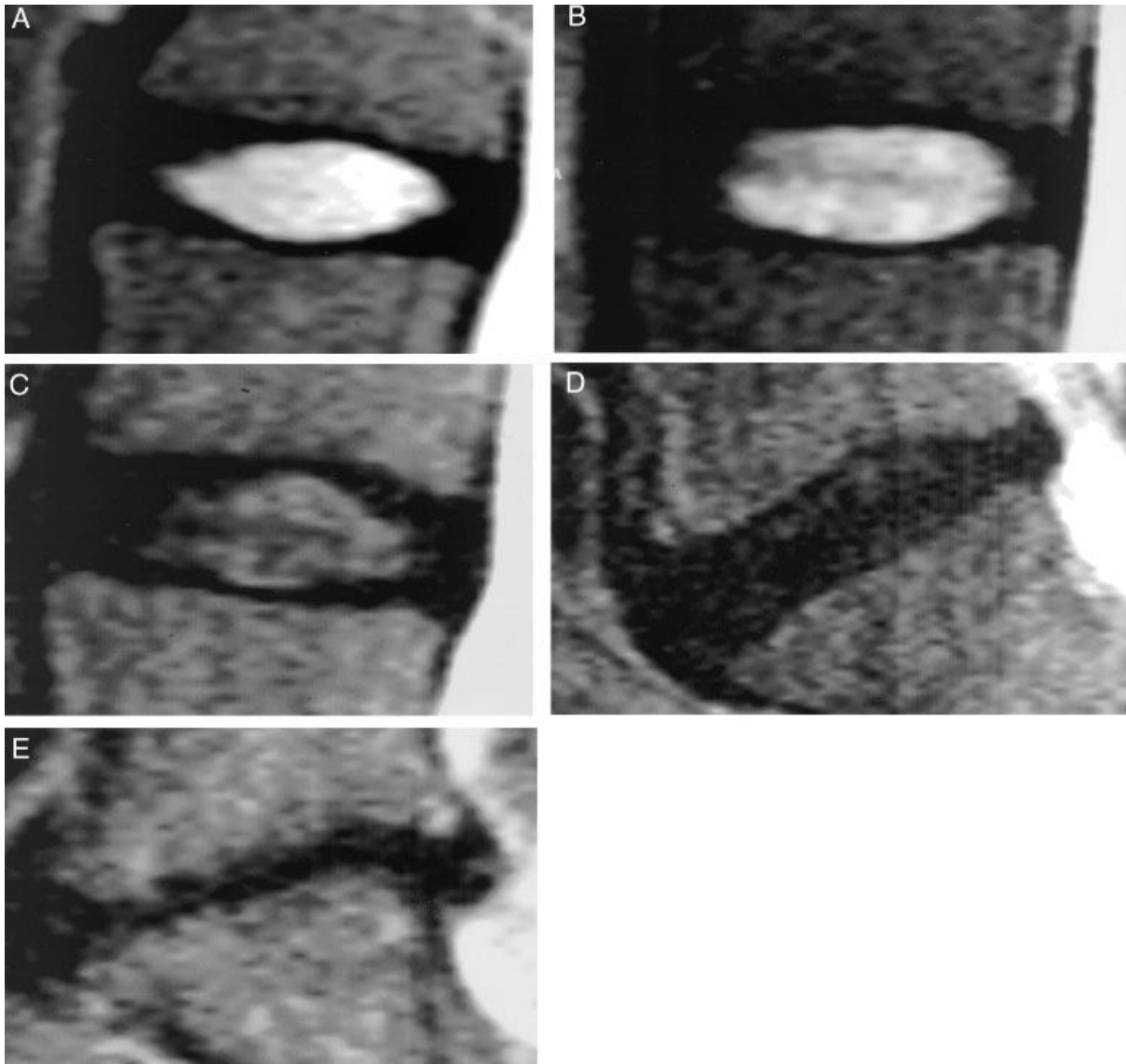
Stupanj DD utvrđen je klasifikacijom po Pfirrmannu (slika 8) (202). MRI su očitavala dva specijalista, radiolog s dugogodišnjim iskustvom i subspecijalizacijom iz neuroradiologije i fizijatar koji je prethodno educiran za potrebe ovog istraživanja. Međuispitivačka podudarnost (engl. *inter-rater reliability*) između fizijatra i radiologa za DD bila je vrlo dobra ( $\kappa = 0,82$ ). Ispitivačke podudarnosti (engl. *intra-rater reliability*) bile su dobre, za fizijatra ( $\kappa = 0,70$ ) i radiologa ( $\kappa = 0,86$ ). Na kraju su sve nepodudarnosti riješene zajedničkim očitavanjem MRI i donošenjem jedinstvenog mišljenja.

Klasifikacija DD po Pfirrmannu:

- A. Stupanj I: struktura diska je homogena, jednolično bijela, jasna je granica između jezgre diska i anulusa fibrosusa, signal diska je hiperintezivan i jednak je signalu cerebrospinalne tekućine (CST), visina diska je očuvana.
- B. Stupanj II: struktura diska je nehomogena, sa ili bez horizontalnih tračaka, jasna je granica između jezgre i anulusa, signal je hiperintezivan i jednak signalu CST, visina diska je očuvana.
- C. Stupanj III: struktura diska je nehomogena, siva, nejasne granice između jezgre i anulusa, intermedijalnog signala diska, a visina je očuvana ili neznatno snižena.
- D. Stupanj IV: struktura diska je nehomogena, sivo–crna, nema granice između jezgre i anulusa, intermedijalnog–hipointezivnog signala, visina diska je očuvana ili umjereno snižena.
- E. Stupanj V: struktura diska je nehomogena, crna, nema granice između jezgre i anulusa, hipointezivnog signala s potpunim kolapsom visine diska.

### Slika 8. Klasifikacija DD po Pfirrmannu

(A) Stupanj I: disk je homogen s jasnim, bijelim hiperintezivnim signalom i normalnom visinom diska. (B) Stupanj II: nehomogeni disk, hiperintezivni bijeli signal, jasna granica između nukleusa i anulusa, sa ili bez horizontalnih sivih tračaka. (C) Stupanj III: nehomogeni disk, intermedijalni sivi signal, nejasna granica nukleusa i anulusa, visina diska je očuvana ili neznatno snižena. (D) Stupanj IV: nehomogeni disk, hipointezivnog, tamnosivog odjeka, gubi se potpuno granica nukleusa i anulusa, visina je još očuvana ili umjereno snižena. (E) Stupanj V: nehomogeni disk, hipointezivnog crnog odjeka, nema granice nukleusa i anulusa, kolaps visine diska.



Izvor: Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boss N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2001;26(17):1873-8.

SH predstavljaju lokalizirane defekte pokrovne ploče kralješka s jasno vidljivom hernijacijom unutar trupa kralješka (slika 9). Sklerozacija može i ne mora biti prisutna (niski odjeci u svim sekvencama snimanja). SH klasificirane su kao odsutne, prisutne ili multiple SH >2. Označen je položaj obzirom na gornju ili donju pokrovnu ploču kralješaka od prvog torakalnog do prvog sakralnog kralješka. Veličina SH je izmjerena uzimajući u obzir dubinu i širinu lezije izraženu u milimetrima. SH je očitavao liječnik specijalist radiologije.

**Slika 9.** Schmorlove hernije

Obje slike predstavljaju MRI kralješnice s prikazom SH pokrovnih ploča trupova kralješaka (strelica).



Izvor: korišteno uz dopuštenje bolesnika

## 4.6 Statistička analiza podataka

Razina statističke značajnosti određena je kod  $p < 0,05$  te su u svim slučajevima korišteni dvosmjerni (engl. *two-tailed*) testovi statističke značajnosti. Normalnost raspodjela kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom ako raspodjele rezultata nisu statistički značajno odstupale od normalne raspodjele. Aritmetička sredina i standardna devijacija korištene su kao mjere centralne tendencije i raspršenja, dok su u slučaju statistički značajnog odstupanja raspodjela od normalnosti korišteni medijan i interkvartilni raspon.

Radi malog broja ispitanika koji su na VAS prijavili bol intenziteta 6 ili 7 te smo dvije kategorije prije ordinalnih logističkih regresija zbrojili s kategorijom intenziteta boli 5. U tako oblikovanoj kategoriji boli najvišeg intenziteta na kraju je bilo 20 (16,7%) ispitanika. Radi slabosti metrijskih karakteristika VAS analize smo napravili i na binariziranoj ljestvici koja je indicirala nepostojanje/postojanje boli te na binariziranoj ljestvici koja je indicirala postojanje/nepostojanje boli većeg intenziteta. U svim prikazima mjera centralne tendencije i raspršenja rezultata VAS intenziteta boli korištene su izvorne, negrupirane vrijednosti.

Provjera hipoteze o povezanosti morfoloških promjena intervertebralnog segmenta kralješnice u prvom redu DD s boli u bolesnika s AIS napravljena je Spearmanovim koeficijentom korelacije ranga te ordinalnom logističkom regresijom s logit link funkcijom. Kao standardiziranu mjeru veličine učinka dali smo Spearmanov koeficijent rho ( $\rho$ ) te omjere izgleda (OR) i njihove 95%-tne intervale pouzdanosti.

U prvom smo koraku napravili seriju univarijatnih ordinalnih logističkih regresija kako bismo odabrali varijable čiji smo zbunjujući (engl. *confounding*) utjecaj željeli kontrolirati te kako bismo istražili univarijatnu povezanost morfoloških karakteristika s boli. Kao kriterij za uključivanje varijabli u multivarijatnu analizu odredili smo statističku značajnost njihove povezanosti s boli od  $p < 0,25$  (203). U drugom koraku sve su tako odabrane varijable uključene u multivarijatni model.

Jednakim metodama analizirali smo i povezanost funkcionalnog statusa mjenog ODI sa sociodemografskim, vitalnim, kliničkim i morfološkim karakteristikama.

Povezanost kvalitete života mjerene SRS-22r upitnikom sa spolom, menarhom, pozitivnom obiteljskom anamnezom, SH i torzijom diska prema metodi Nash Moe napravili smo t-testom za neovisne uzorke s ili bez pretpostavke homogenosti varijanci. Homogenost varijanci provjeravali smo Levenovim testom. Kao mjeru učinka prikazali smo srednju razliku aritmetičkih sredina i njen 95%-tni interval pouzdanosti. Povezanost kvalitete života mjerene SRS-22r upitnikom s tjelesnom težinom i visinom, indeksom tjelesne mase, skoliozom, kifozaom, kutom uklinjenosti i inklinacije diska te stupnjem koronarne migracije analizirali smo Pearsonovom koeficijentom moment-produkta uz koji smo dali 95%-tne intervale pouzdanosti. Povezanost kvalitete života mjerene SRS-22r upitnikom s klasifikacijom AIS po Kingu, stupnjem DD torakalnih i lumbalnih kralješaka te lokacijom apeksa krivine analizirali smo analizom varijance uz koju smo kao mjeru standardizirane veličine učinka dali parcijalni Eta ( $\eta^2$ ) na kvadrat. Multivarijatnom analizom varijance analizirali smo varijable i interakcije drugog i trećeg reda varijabli koje su se univarijatno pokazale statistički značajno povezanima s kvalitetom života na razini  $P < 0,25$ .

Statistička analiza podataka napravljena je u programu: NCSS 10 Statistical Software (2015). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, [ncss.com/software/ncss](https://www.ncss.com/software/ncss), a grafički prikazi u programu: MedCalc Statistical Software version 15.6.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2015).

## 5 REZULTATI

### 5.1 Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 120 ispitanika u dobi od 10. do 18. godina, od čega ih je 22 bilo (18,3%) muškog i 98 (81,7%) ženskog spola (tablica 3). Ispitanici različitog spola bili su potpuno usporedivi prema dobi. Aritmetička sredina (SD) dobi iznosila je 14,2 (1,82) godina kod muških ispitanika te 14,6 (1,87) kod ženskih. Ukupni raspon tjelesne težine iznosio je 30 kg do 81 kg. Ukupni raspon tjelesne visine iznosio je od 141 cm do 185 cm. Ukupni raspon indeksa tjelesne mase iznosio je od 12,98 do 27,94 kg/m<sup>2</sup>. Prevalencija pozitivne obiteljske anamneze na idiopatsku skoliozu bila je na razini ovog uzroka veća u ispitanika ženskog nego u ispitanika muškog spola.



**Tablica 3.** Demografske i vitalne karakteristike ispitanika (n=120)

	n (%)
Dob; $\bar{x}$ (SD)	
muški	14,2 (1,82)
ženski	14,6 (1,87)
Spol	
muški	22 (18,3)
ženski	98 (81,7)
Menarha (žene)	77 (78,6)
Tjelesna težina (kg); $\bar{x}$ (SD)	
muški	56 (10,3)
ženski	53 (10,0)
Tjelesna visina (cm); $\bar{x}$ (SD)	
muški	168 (8,3)
ženski	162 (7,7)
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) ; $\bar{x}$ (SD)	
muški	19,5 (2,78)
ženski	19,9 (2,95)
Pozitivna obiteljska anamneza	
ukupno	65 (54,2)
muški	10 (45,5)
ženski	55 (56,1)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika ako nije drukčije naznačeno.  
 $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija

## 5.2 Morfološke karakteristike kralješnice

Obzirom na klasifikaciju AIS po Kingu u našoj skupini ispitanika imali smo 40 bolesnika s tipom I (primarna lumbalna; 33,3%), njih 13 s tipom II (primarna torakalna; 10,8%), 25 bolesnika s tipom III (torakalna; 20,8%), 37 s tipom IV (torakolumbalna; 30,8%) te 5 bolesnika s tipom V (dvostruka torakalna; 4,2%) (tablica 4).

Ukupno 79 ispitanika je imalo uredan izgled diska klasifikacijom po Pfirrmannu, njih 16 je imalo drugi stupanj, 17 ispitanika treći stupanj, dok je njih 8 imalo četvrti stupanj DD. Stupanj 5, odnosno najteže promijenjeni disk nismo pronašli u našoj skupini ispitanika. Na slici 9 je prikaz pojavnosti DD prema intervertebralnim segmentima torakalne (T) i lumbalne (L) kralješnice. Najviše ispitanika, njih 18%, imalo je DD na razini L5/S1. U lumbalnoj kralješnici sljedeći segment po učestaosti bio je L4/L5 s 9% ispitanika. U torakalnoj kralješnici najviše ispitanika, njih 11%, imalo je DD na T7/T8 razini te 8% ispitanika na razini T11/T12.

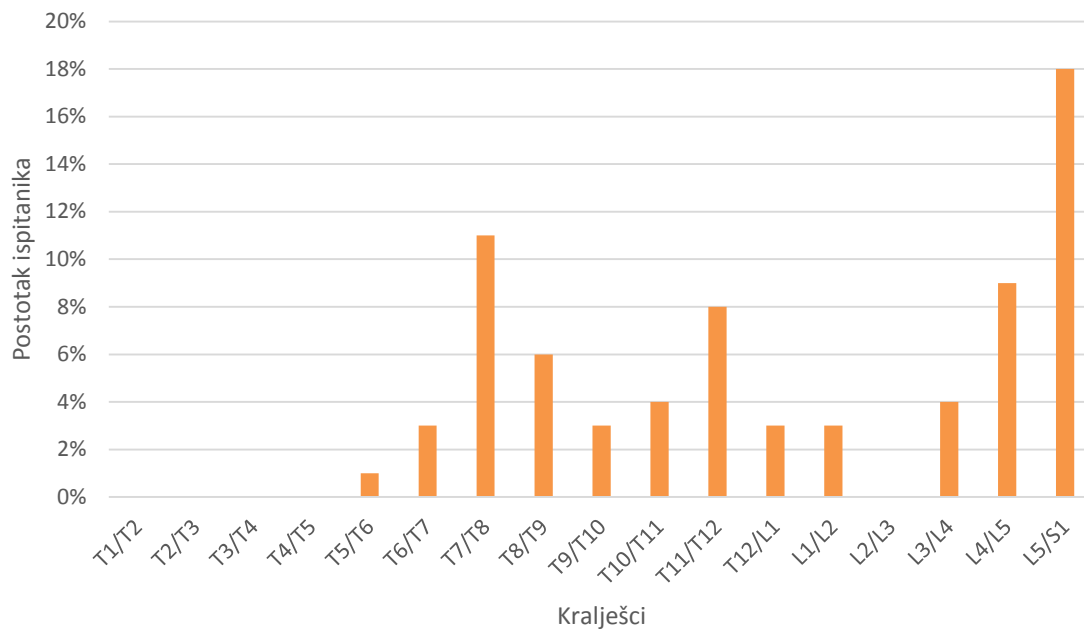
SH bile su prisutne kod 42 ispitanika, odnosno njih 35% (tablica 4). Slika 10 prikazuje raspodjelu SH na torakalnoj i lumbalnoj kralješnici uzimajući u obzir gornju i donju pokrovnu plohu kralješka. Najveći postotak SH od 17% zabilježili smo na donjoj pokrovnoj plohi T11 kralješka. Osim toga zamijetili smo veću pojavnost SH na donjim pokrovnim plohama torakalnih kralješaka te gornjim pokrovnim plohama lumbalnih kralješaka (slika 10).

**Tablica 4.** Morfološke karakteristike kralješnice (n=120)

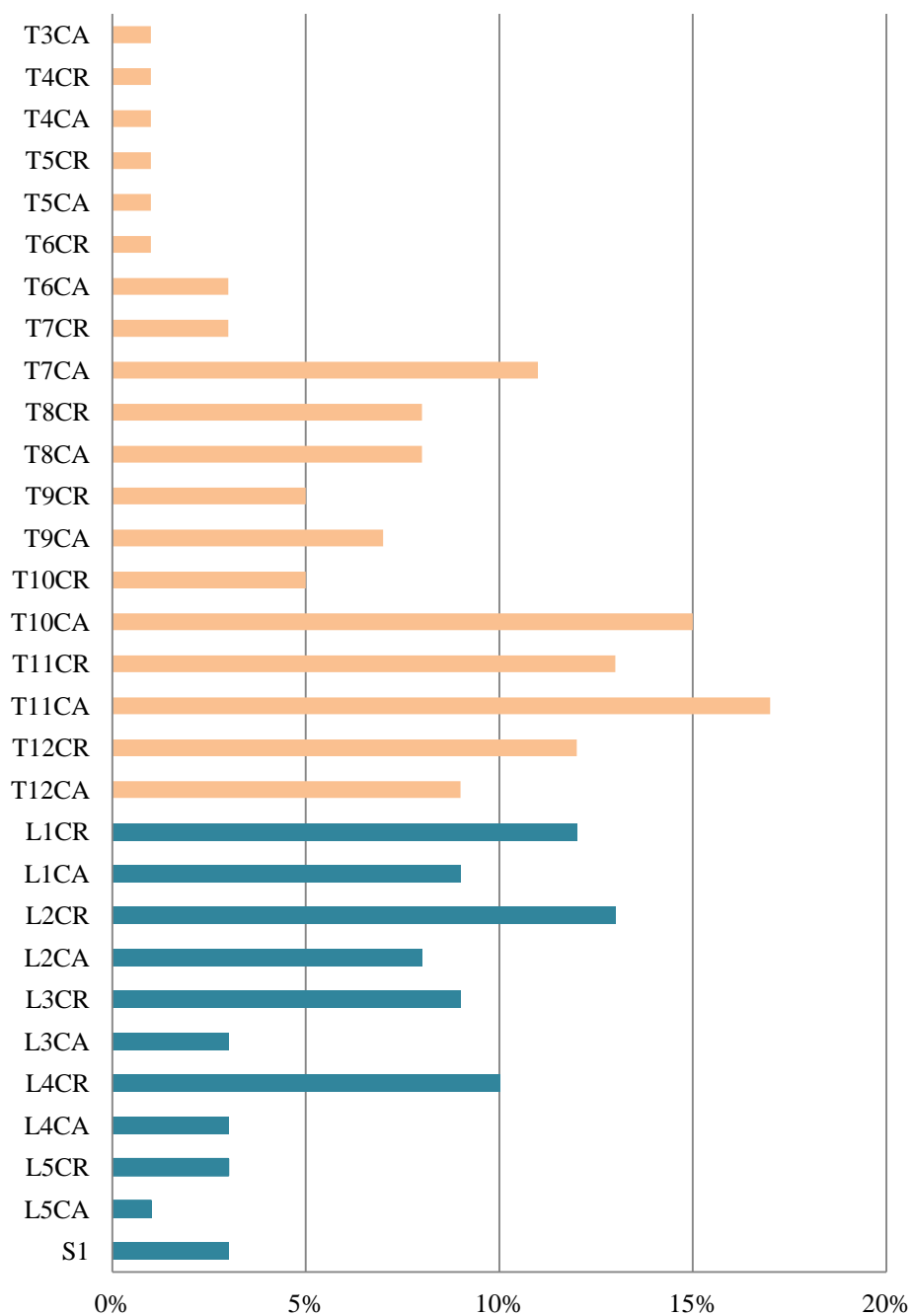
	n (%)
Klasifikacija AIS po Kingu	
tip I: dvostruka „S“, primarna lumbalna	40 (33,3)
tip II: dvostruka „S“, primarna torakalna	13 (10,8)
tip III: torakalna	25 (20,8)
tip IV: torakolumbalna	37 (30,8)
tip V: dvostruka torakalna	5 (4,2)
SH	42 (35,0)
Klasifikacija DD po Pfirrmannu	
Torakalni	
1	100 (83,3)
2	9 (7,5)
3	7 (5,8)
4	4 (3,3)
5	0 (0,0)
Lumbalni	
1	90 (75,0)
2	13 (10,8)
3	13 (10,8)
4	4 (3,3)
5	0 (0,0)
Ukupno	
1	79 (65,8)
2	16 (13,3)
3	17 (14,2)
4	8 (6,7)
5	0 (0,0)

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika, ako nije drukčije naznačeno.

AIS = adolescentna idiopatska skolioza; DD = degeneracija diska; SH = Schmorlove hernije



**Slika 10.** Pojavnost pojedinih lokalizacija DD >1 klasifikacijom po Pfirrmannu (n=120) (DD = degeneracija diska; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak; S = sakralni kralješak)



**Slika 11.** Učestalost SH po kralješcima.

Svaki je kralješak prikazan obzirom na CR i CA plohu dok su SH izražene u postotcima (SH = Schmorlove hernije; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak; S = sakralni kralješak; CR = cranial; CA = caudal)

### 5.3 Morfološke karakteristike apeksa krivine

Najčešća lokacija apeksa skoliotične krivine kod naših ispitanika bila je na intervertebralnoj razini L1/L2 (tablica 5). Na slici 11 prikazan je i postotak ispitanika obzirom na lokaciju apeksa krivine za torakalnu i lumbalnu kralješnicu.

Prosječna vrijednost kuta po Cobbu iznosila je  $16,5^\circ$ , dok je kut kifoze mjeren po Cobbu bio  $26,1^\circ$ . Torzija diska mjerena metodom po Nash Moe bila je blaga u većine ispitanika jer ih je 84 imalo prvi stupanj torzijske deformacije, a svega 36 ispitanika je imalo drugi stupanj. Stupnjevi torzije diska 3 i 4 izostavljeni su u prikazu obzirom da nije bilo ispitanika s tim vrijednostima. Koronarna migracija iznosila je u prosjeku 12,5 centimetara, dok je prosječni kut uklinjenosti diska iznosio  $2,53^\circ$ , a kut inklinacije diska  $4,45^\circ$ .

Sve gore navedeno govori u prilog blagog deformiteta kralješnice kod naših ispitanika.

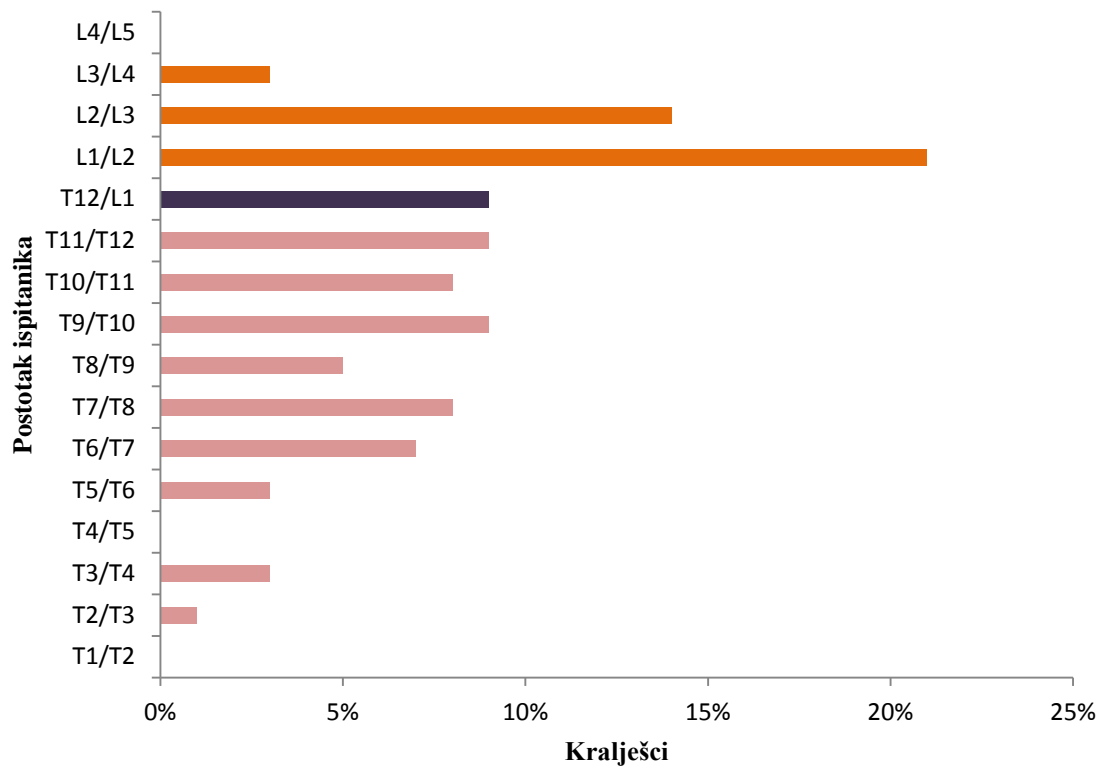
**Tablica 5.** Morfološke karakteristike apeksa krivine (n=120)

	$\bar{x}$ (SD)
Lokacija apeksa krivine, n (%)	
L1/L2	25 (20,8)
L2/L3	17 (14,2)
L3/L4	4 (3,3)
T2/T3	1 (0,8)
T3/T4	3 (2,5)
T5/T6	4 (3,3)
T6/T7	8 (6,7)
T7/T8	10 (8,3)
T8/T9	6 (5,0)
T9/T10	11 (9,2)
T10/T11	9 (7,5)
T11/T12	11 (9,2)
T12/L1	11 (9,2)
Kut po Cobbu, skolioza	16,5 (5,49)
Kut po Cobbu, kifoza	26,1 (10,51)
Torzija diska, Nash Moe, n (%)	
- Stupanj 1	84 (70,0)
- Stupanj 2	36 (30,0)
Kut uklinjenosti diska	2,53 (3,64)
Kut inklinacije diska	4,45 (3,71)
Koronarna migracija	12,51 (8,66)

Podatci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija) ako nije drukčije naznačeno.

$\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija

L = lumbalni kralješak; T = torakalni kralješak



**Slika 12.** Lokacija apeksa skoliočne krivine i učestalost izražena u postotcima (L = lumbalni kralješak; T = torakalni kralješak)



## 5.4 Bol i funkcionalni status

Bol je određena VAS-om i 38 (31,7%) ispitanika nije imalo bolove dok je njih 82 (68,3%) imalo bol  $\geq 2$  (tablica 6). Aritmetička sredina boli VAS iznosila je 2,3. Najveći broj ispitanika njih 34 (28,3%) imao je vrijednost 2 na ljestvici boli, dok su samo 4 (3,3%) ispitanika imala vrijednost 7 koja je ujedno bila i najveća vrijednost zabilježena na VAS (slika 12).

Uz kriterij izoliranja glavnih komponenata: eigen vrijednosti (engl. *eigenvalue*)  $>1$  dobivena je samo jedna glavna komponenta ODI. Time je potvrđena jednodimenzionalnost ukupnog rezultata ODI čime je indicirana opravdanost oblikovanja završnog rezultata zbrajanjem rezultata pojedinih čestica bez specifičnih težinskih čimbenika ili preoblikovanja rezultata. Međutim, ukupno je prva glavna komponenta objašnjavala svega 47% varijance manifestnih čestica. Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije od  $\alpha=0,85$  indicirao je dobru pouzdanost indeksa.

ODI se pokazao slabije diskriminativnim na našoj ciljanoj populaciji (tablica 6). Čak je 98/120 (81,7%) svih ispitanika imalo minimalni rezultat na ODI. Raspodjela rezultata ODI statistički je značajno odstupala od teorijski očekivane normalne raspodjele (Shapiro-Wilk test, statistik=0,83; ss=120;  $P<0,001$ ) (slika 13). Dobivena je razmjerno velika razlika između aritmetičke sredine (9,8) i medijana (6,6) izvornog rezultata. Transformacijama nisu poboljšane značajke raspodjele do mjere da bismo mogli provesti parametrijsku analizu.

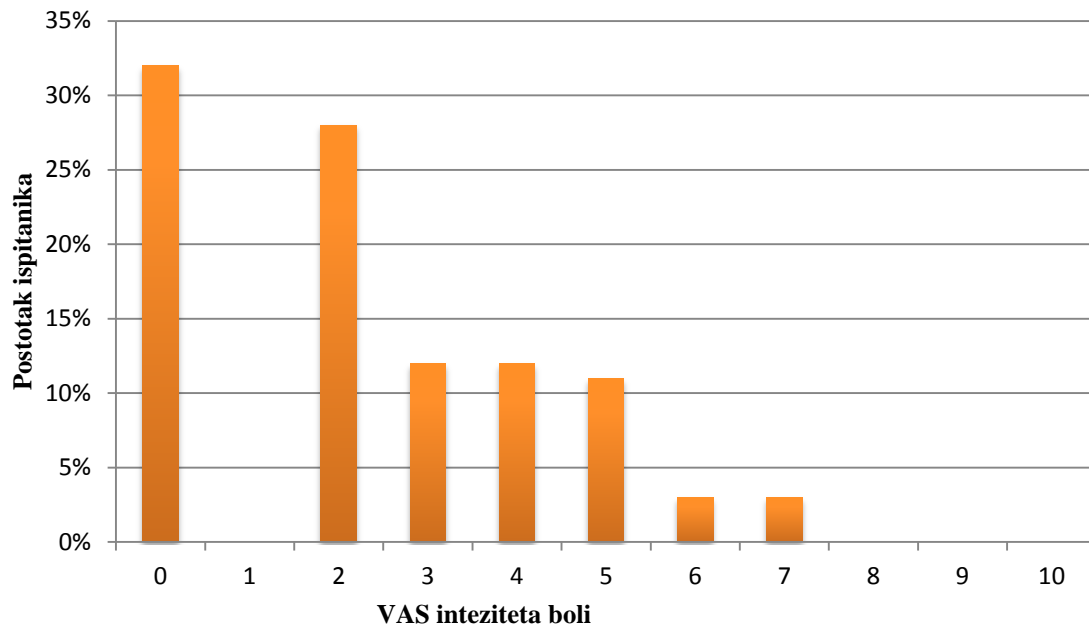
Komponentnom analizom specifičnog indeksa kvalitete života SRS-22r također je izolirana samo jedna glavna komponenta koja je ukupno objašnjavala 53% varijance pet manifestnih kategorija. Cronbachov koeficijent unutarnje konzistencije indicirao je rubno prihvatljivu pouzdanost od  $\alpha=0,67$ . Tako niska pouzdanost uzrokovana je kategorijom: „Zadovoljstvo dosadašnjim načinom liječenja“ čija je saturacija prvom glavnom komponentom iznosila svega 0,45. Iako bi izostavljanje te kategorije iz ukupnog rezultata

poboljšalo pouzdanost instrumenta ( $\alpha=0,79$ ), radi usporedivosti s ranijim istraživanjima, ukupni rezultat SRS-22r upitnika ipak je oblikovan kao zbroj rezultata svih pet kategorija. Slika 14 pokazuje da su naši ispitanici na SRS-22r upitniku imali rezultate koji su slični normalnoj raspodjeli obzirom na danu aritmetičku sredinu ( $n=120$ ).

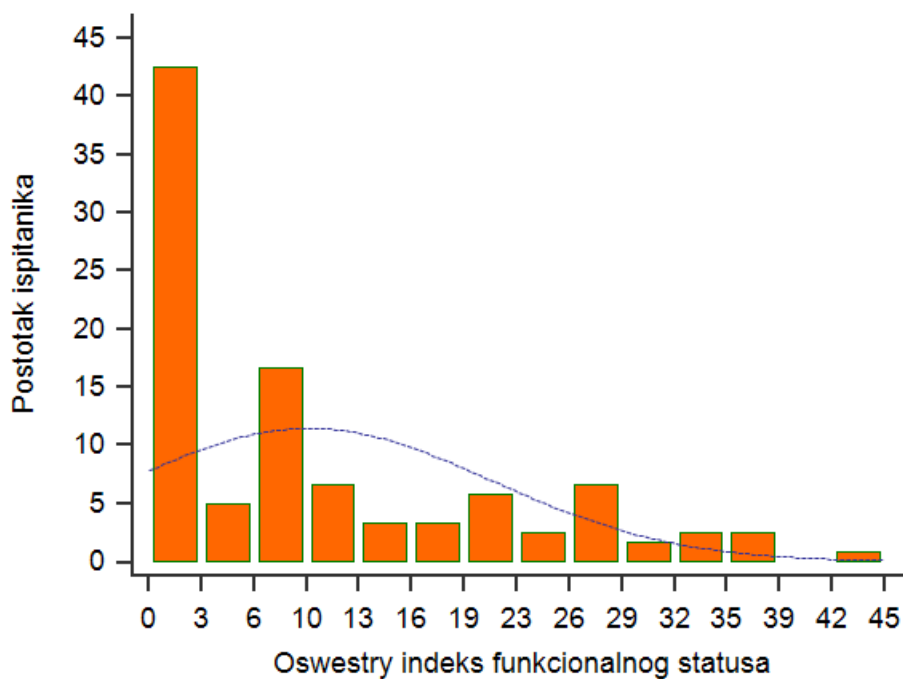
**Tablica 6.** Parametri boli i funkcionalnog statusa ( $n=120$ )

	n (%)
VAS	
$M_d$ (IQR)	2,0 (0,0-4,0)
$\bar{x}$ (SD)	2,3 (2,00)
VAS, n (%)	
0	38 (31,7)
2	34 (28,3)
3	14 (11,7)
4	14 (11,7)
5	13 (10,8)
6	3 (2,5)
7	4 (3,3)
Oswestry index, medijan (IQR)	6,7 (0,0-17,7)
Oswestry index, kategorije	
minimalna nesposobnost (0%-20%)	98 (81,7)
umjerena nesposobnost (21%-40%)	21 (17,5)
teška nesposobnost (41%-60%)	1 (0,8)
izrazito teška nesposobnost (61%-80%)	0 (0,0)
potpuna nesposobnost (81%-100%)	0 (0,0)
SRS-22r upitnik, medijan (IQR)	4,0 (3,64-4,35)

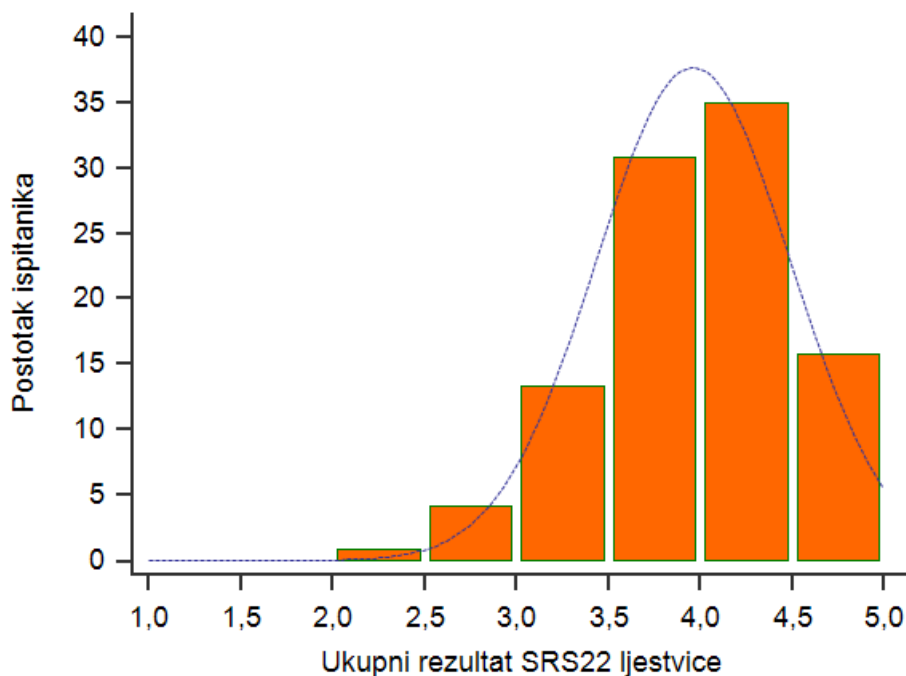
VAS = Vizualno analogna skala boli;  $M_d$  = medijan; IQR = interkvartilni raspon;  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; SRS-22r = upitnik Društva za istraživanje skolioze za bolesnike-22r



**Slika 13.** VAS intenziteta boli (n=120)



**Slika 14.** Histogram raspodjele rezultata Oswestry indeksa funkcionalnog statusa; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele s danom aritmetičkom sredinom (n=120)



**Slika 15.** Histogram raspodjele ukupnog rezultata SRS-22r upitnika; isprekidana crta predstavlja krivulju normalne raspodjele s danom aritmetičkom sredinom (n=120)

## 5.5 Povezanost boli s morfološkim promjenama intervertebralnog segmenta

### 5.5.1 Izvorna VAS intenziteta boli

#### Univarijatna analiza

Univarijatnom ordinalnom logističkom regresijskom analizom utvrđena je statistički značajna, pozitivna povezanost između intenziteta boli mjenog VAS-om i menarhe, tjelesne težine te indeksa tjelesne mase (tablica 7).

**Tablica 7.** Povezanost intenziteta boli mjenog VAS-om s demografskim i vitalnim karakteristikama sudionika (n=120)

	VAS		Univarijatna ordinalna regresija		
	$\bar{x}$ (SD)	$M_d$ (IQR)	$\rho$	OR (95% CI)	P
Spol					
muški	1,9 (2,11)	2,0 (0,0-3,3)		1	
ženski	2,4 (1,97)	2,0 (0,0-4,0)		1,65 (0,71-3,82)	0,246
Menarha (žene)					
ne	1,0 (1,53)	0,0 (0,0-2,0)		1	
da	2,8 (1,93)	2,0 (2,0-4,0)		6,33 (2,38-16,93)	< <b>0,001</b>
Tjelesna težina (kg)			0,26	1,05 (1,01-1,08)	<b>0,007</b>
Tjelesna visina (cm)			0,15	1,03 (0,99-1,08)	0,110
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )			0,22	1,14 (1,02-1,28)	<b>0,023</b>
Obiteljska anamneza					
negativna	2,2 (2,11)	2,0 (0,0-4,0)		1	
pozitivna	2,4 (1,91)	2,0 (0,0-4,0)		1,40 (0,73-2,66)	0,310

VAS = Vizualno analogna skala boli;  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija;  $M_d$  = medijan; IQR = interkvartilni raspon;  $\rho$  = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; OR = omjer izgleda za višu bol; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda

Klasifikacija AIS po Kingu nije bila statistički značajno povezana s intenzitetom boli mjerenog VAS-om (tablica 8). Ispitanici sa SH imali su tri i pol puta veće izgleda za viši intenzitet boli mjeren VAS-om, nego ispitanici bez SH. Ta je razlika bila statistički značajna, ali 95%-tni interval pouzdanosti ukazivao je na razmjerno malu preciznost rezultata. Intenzitet boli mjeren VAS-om statistički se značajno povećavao s porastom stupnja DD po Pfirrmannu. S obzirom da ukupni podatak o klasifikaciji DD po Pfirrmannu, dakle podatak o najvećem stadiju DD na bilo kojem kralješku obuhvaća podatke i o najvećoj DD na torakalnim i na lumbalnim kralješcima, nije uključen u multivarijatnu analizu, već su u nju uključeni podatci za torakalne i lumbalne kralješke.

**Tablica 8.** Povezanost intenziteta boli mjerelog VAS-om s morfološkim karakteristikama kralješnice (n=120)

	VAS		Univarijatna ordinalna regresija	
	$\bar{x}$ (SD)	$M_d$ (IQR)	OR (95% CI)	P
<b>Klasifikacija AIS po Kingu</b>				
tip I: dvostruka „S“, primarna lumbalna	2,3 (1,62)	2,0 (2,0-3,0)	1,40 (0,30-6,59)	0,666
tip II: dvostruka „S“, primarna torakalna	2,7 (2,06)	3,0 (0,0-4,5)	2,15 (0,38-12,26)	0,388
tip III: torakalna	2,2 (1,89)	2,0 (0,0-4,0)	1,23 (0,25-6,15)	0,388
tip IV: torakolumbalna	2,0 (1,92)	2,0 (0,0-4,0)	0,98 (0,20-4,66)	0,975
tip V: dvostruka torakalna	2,0 (2,2)	2,0 (0,0-4,0)	1	
<b>SH</b>				
ne	1,8 (1,88)	2,0 (0,0-3,0)	1	
da	3,2 (1,93)	3,0 (2,0-4,0)	<b>3,55 (1,77-7,12)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Klasifikacija MRI Pfirrmann*</b>				
<b>Ukupno</b>				
1	1,2 (1,55)	0,0 (0,0-2,0)	1	
2	2,4 (2,06)	2,0 (0,0-4,0)	3,20 (1,24-8,27)	0,016
3	2,3 (2,17)	2,0 (0,0-4,3)	2,99 (1,15-7,8)	0,025
4	3,4 (1,66)	3,0 (2,0-4,0)	8,29 (3,24-21,20)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Torakalni kralješci</b>				
1	1,8 (1,76)	2,0 (0,0-3,0)	1	
2	4,0 (2,89)	5,0 (0,0-6,0)	9,63 (2,21-41,89)	0,003
3	3,2 (2,39)	3,0 (1,0-5,0)	3,90 (1,50-10,18)	0,005
4	3,1 (1,27)	3,0 (2,0-4,0)	3,76 (1,44-41,89)	0,007
<b>T/L prijelaz</b>				
1	2,1 (1,99)	2,0 (0,0-4,0)	1	
2	3,5 (0,71)	3,5 (3,0-4,0)	3,31 (0,27-40,57)	0,349
3	3,8 (1,75)	3,5 (2,0-5,3)	3,77 (1,16-12,29)	0,028
4	2,8 (1,92)	3,0 (1,0-4,5)	2,17 (0,44-10,73)	0,342
<b>Lumbalni kralješci</b>				
1	1,7 (1,97)	2,0 (0,0-3,0)	1	
2	2,5 (1,92)	2,0 (0,0-4,0)	2,47 (1,08-5,69)	0,033
3	2,3 (1,80)	2,0 (0,0-3,3)	2,09 (0,86-5,09)	0,104
4	3,7 (1,88)	4,0 (2,0-5,0)	6,15 (2,20-17,24)	0,001

VAS = Vizualno analogna skala boli;  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija;  $M_d$  = medijan; IQR = interkvartilni raspon;  $\rho$  = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; OR = omjer izgleda za višu bol; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; AIS = adolescentna idiopatska skolioza; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija; T/L = torakolumbalni

\* Za svakog ispitanika prikazan je broj i postotak kralješaka s najvećim stadijem degeneracije diska

Statistički značajna povezanost intenziteta boli mjenog VAS-om i lokacije apeksa krivine uočena je samo kada je apeks krivine bio na torakalnom kralješku T5/T6 (tablica 9). Međutim 95%-tni interval pouzdanosti omjera rizika za višu bol bio je toliko širok (95% CI = 1,45-155,24) da taj rezultat nema praktičnu vrijednost. Preciznost procjene omjera izgleda bila je premalena. Ni jedan drugi morfološki parametar apeksa krivine nije bio statistički značajno povezan s intenzitetom boli mjenim VAS-om.

**Tablica 9.** Povezanost intenziteta boli mjenog VAS-om s morfološkim karakteristikama apeksa krivine (n=120)

	$\bar{x}$ (SD)	VAS	$\rho$	Univarijatna ordinalna regresija	
		$M_d$ (IQR)		OR	(95% CI)
Lokacija apeksa krivine, n (%) *					
L1/L2	2,5 (1,48)	2,0 (2,0-3,0)		1,61 (0,45-5,75)	0,464
L2/L3	2,0 (1,77)	2,0 (0,0-2,5)		0,92 (0,23-3,61)	0,905
L3/L4	2,5 (2,08)	2,5 (0,5-4,5)		1,69 (0,22-13,07)	0,613
T3/T4	2,0 (2,00)	2,0 (1,0-3,0)		0,99 (0,10-9,87)	0,993
T5/T6	4,5 (3,11)	5,5 (1,3-6,8)		<b>14,98 (1,45-155,24)</b>	<b>0,023</b>
T6/T7	3,4 (2,20)	4,0 (1,0-4,8)		3,85 (0,74-20,01)	0,108
T7/T8	2,5 (1,18)	2,5 (2,0-3,3)		1,62 (0,35-7,50)	0,539
T8/T9	1,8 (2,23)	1,0 (0,0-4,3)		0,75 (0,12-4,55)	0,750
T9/T10	2,0 (2,61)	0,0 (0,0-5,0)		0,71 (0,15-3,23)	0,653
T10/T11	1,6 (1,74)	2,0 (0,0-2,5)		0,62 (0,12-3,09)	0,557
T11/T12	1,9 (2,02)	2,0 (0,0-4,0)		0,86 (0,19-3,88)	0,840
T12/L1	2,5 (2,70)	2,0 (0,0-5,0)		1	
Kut po Cobbu, skolioza			-0,05	1,00 (0,94-1,06)	0,864
Kut po Cobbu, kifoza			-0,01	1,00 (0,97-1,03)	0,894
Torzija diska, Nash Moe, n (%)					
1	2,6 (2,14)	2,0 (0,0-4,0)		1	
2	2,4 (1,63)	2,0 (2,0-3,0)		1,35 (0,67-2,73)	0,404
Kut uklinjenosti diska			-0,04	0,98 (0,89-1,07)	0,605
Kut inklinacije diska			0,05	1,00 (0,92-1,09)	0,970
Koronarna migracija			0,04	1,02 (0,98-1,06)	0,367

VAS = Vizualno analogna skala boli;  $\bar{x}$  = aritmetička sredina; SD = standardna devijacija;  $M_d$  = medijan; IQR = interkvartilni raspon;  $\rho$  = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; OR = omjer izgleda za višu bol; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak

\* Iz analize je ispušten je jedini ispitanik s apeksom krivine na kralješku T2.



## *Multivarijatna analiza*

Budući da je povezanost tjelesne težine s boli bila nešto veća nego povezanost indeksa tjelesne mase (tablica 7) te da je indeks tjelesne mase kompozit koji sadrži tjelesnu težinu, odlučeno je u multivarijatnu analizu uvrstiti tjelesnu težinu, a ne indeks tjelesne mase.

Podatak o menarhi uključuje i podatak o spolu. To znači da je u multivarijatni model u koji je uključen podatak o menarhi bespredmetno uključivati i podatak o spolu, odnosno da samo uključivanje podatka o menarhi, iz multivarijatne statističke analize automatski isključuje podatke o ispitanicima muškog spola. Zato je multivarijatna analiza napravljena dva puta: prvi put s uključenim podatkom o menarhi, a drugi puta s uključenim podatkom o spolu ispitanika.

Kada su u multivarijatnu ordinalnu logističku regresiju bili uključeni menarha, tjelesna težina, SH i podatak o najvećem stadiju DD klasificiran prema Pfirrmannu, jedino je menarha bila neovisno, statistički značajno povezana s intenzitetom boli mjerenim VAS-om (tablica 10). Ispitanice koje su već imale prvu menarhu imale su više od četiri puta veće izgleda za veći intenzitet boli od ispitanica koje još nisu imale prvu menarhu. Kada je u multivarijatnu analizu umjesto menarhe uvršten spol, ni jedna varijabla nije bila statistički značajno povezana s intenzitetom boli mjerenom VAS-om (tablica 11).

**Tablica 10.** Povezanost intenziteta boli mjenog VAS-om s vitalnim i morfološkim karakteristikama (n=120)

	Multivarijatna ordinalna regresija	
	OR (95% CI)	P
Menarha (žene)	4,35 (1,46-12,96)	<b>0,008</b>
Tjelesna težina (kg)	1,01 (0,96-1,05)	0,796
SH	0,89 (0,21-3,70)	0,872
Klasifikacija MRI po Pfirrmannu		
torakalni	1,43 (0,81-2,54)	0,221
lumbalni	1,41 (0,95-2,09)	0,085

OR = omjer izgleda za postojanje boli, multivarijatna binarna logistička regresija; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija

**Tablica 11.** Povezanost intenziteta boli mjenog VAS-om sa sociodemografskim, vitalnim i morfološkim karakteristikama (n=120)

	Multivarijatna ordinalna regresija	
	OR (95% CI)	P
Spol		
muški	1	
ženski	1,57 (0,64-3,81)	0,322
Tjelesna težina (kg)	1,02 (0,93-1,94)	0,207
SH	1,50 (0,43-5,25)	0,529
Klasifikacija MRI po Pfirrmannu		
torakalni	1,28 (0,78-2,12)	0,330
lumbalni	1,34 (0,93-1,94)	0,117

OR = omjer izgleda za postojanje boli, multivarijatna binarna logistička regresija; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija

### 5.5.2 Postojanje boli (binarizirana VAS)

#### Univarijatna analiza

Univarijatnom binarnom logističkom regresijskom analizom utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između postojanja boli mjenog VAS-om i menarhe, tjelesne težine te indeksa tjelesne mase (tablica 12).

**Tablica 12.** Povezanost postojanja boli mjerene VAS-om s demografskim i vitalnim karakteristikama sudionika (n=120)

	VAS		Univarijatna ordinalna regresija		
	Bez boli (0) (n=38)	S boli (1-10) (n=82)	OR	95% CI	P
<b>Spol</b>					
muški	10 (45,5)	12 (54,5)	1		
ženski	28 (28,6)	70 (71,4)	2,08	(0,81-5,37)	0,129
<b>Menarha (žene)</b>					
ne	13 (61,9)	8 (38,1)	1		
da	15 (19,5)	62 (80,5)	6,72	(2,36-19,11)	<b>&lt;0,001</b>
Tjelesna težina (kg), medijan (IQR)	51 (45-55)	54 (49-61)	1,03	(0,99-1,08)	<b>0,107</b>
Tjelesna visina (cm), medijan (IQR)	164 (155-166)	164 (158-170)	1,02	(0,97-1,07)	0,393
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ), medijan (IQR)	19,2 (17,1-20,9)	19,8 (18,2-22,0)	1,11	(0,97-1,28)	<b>0,128</b>
<b>Obiteljska anamneza</b>					
negativna	20 (36,4)	35 (63,6)	1		
pozitivna	18 (27,7)	47 (72,3)	1,49	(0,69-3,23)	0,310

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika sa i bez boli, ako nije drukčije naznačeno

VAS = Vizualno analogna skala boli; IQR = interkvartilni raspon; OR = omjer izgleda za postojanje boli; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda

Klasifikacija AIS po Kingu nije bila statistički značajno povezana s postojanjem boli mjerene VAS-om (tablica 13). Ispitanici sa SH imali su više od četiri puta veće izgleda za postojanje boli mjerene VAS-om, nego ispitanici bez SH. Kod ispitanika sa četvrtim stupnjem DD po Pfirrmannu bilo je statistički značajno više prijavljene boli nego kod ispitanika s prvim stupnjem DD. Između ostalih stupnjeva nije uočena statistički značajna razlika u prevalenciji boli. S obzirom da ukupni podatak o klasifikaciji DD po Pfirrmannu, dakle podatak o najvećem stadiju DD na bilo kojem kralješku obuhvaća podatke i o najvećoj DD na torakalnim i na lumbalnim kralješcima, nije uključen u multivarijatnu analizu već smo u nju uključili podatke za torakalne i lumbalne kralješke.

**Tablica 13.** Povezanost postojanja boli mjerenje VAS-om s morfološkim karakteristikama kralješnice (n=120)

	VAS		Univarijatna ordinalna regresija		
	Bez boli (0) (n=38)	S boli (1-10) (n=82)	OR	(95% CI)	P
<b>Klasifikacija AIS po Kingu</b>					
tip I: dvostruka „S“, primarna lumbalna	9 (22,0)	32 (78,0)	1		
tip II: dvostruka „S“, primarna torakalna	4 (30,8)	9 (69,2)	0,63	(0,16-2,54)	0,519
tip III: torakalna	8 (32,0)	17 (68,0)	0,60	(0,20-1,83)	0,367
tip IV: torakolumbalna	14 (40,0)	21 (60,0)	0,42	(0,16-1,15)	0,091
tip V: dvostruka torakalna	3 (50,0)	3 (50,0)	0,28	(0,05-1,64)	0,158
<b>SH</b>					
ne	32 (41,6)	45 (58,4)	1		
da	6 (14,0)	37 (86,0)	4,39	(1,66-11,62)	<b>0,003</b>
<b>Klasifikacija MRI po Pfirrmannu*</b>					
<b>Ukupno</b>					
1	19 (55,9)	15 (44,1)	1		
2	8 (29,6)	19 (70,4)	3,01	(1,03-8,75)	0,043
3	9 (34,6)	17 (65,4)	2,39	(0,83-6,87)	0,105
4	2 (6,1)	31 (93,9)	19,63	(4,04-95,52)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Torakalni kralješci</b>					
1	31 (39,2)	48 (60,8)	1		
2	2 (28,6)	5 (71,4)	1,62	(0,30-8,85)	0,581
3	4 (23,5)	13 (76,5)	2,10	(0,63-7,03)	0,229
4	1 (5,9)	16 (94,1)	10,33	(1,30-81,90)	0,027
<b>Lumbalni kralješci</b>					
1	21 (48,8)	22 (51,2)	1		
2	9 (27,3)	24 (72,7)	2,55	(0,96-6,73)	0,060
3	7 (26,9)	19 (73,1)	2,59	(0,90-7,43)	0,076
4	1 (5,6)	17 (94,4)	16,23	(1,98-132,99)	0,009

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika sa i bez boli, ako nije drukčije naznačeno

VAS = Vizualno analogna skala boli; IQR = interkvartilni raspon; OR = omjer izgleda za postojanje boli; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; AIS = adolescentna idiopatska skolioza; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija

\* Za svakog ispitanika prikazan je broj i postotak kralješaka s najvećim stadijem degeneracije diska

Statistički značajna povezanost postojanja boli mjerene VAS-om i lokacije apeksa krivine uočena je samo onda kada je apeks krivine bio na torakalnom segmentu T9/T10 (tablica 14). Ni jedan drugi morfološki parametar apeksa krivine nije bio statistički značajno povezan s postojanjem boli mjerenom VAS-om.

**Tablica 14.** Povezanost postojanja boli mjerenje VAS-om s morfološkim karakteristikama apeksa krivine (n=120)

	VAS		Univarijatna ordinalna regresija		
	Bez boli (0) (n=38)	S boli (1-10) (n=82)	OR	(95% CI)	P
Lokacija apeksa krivine, n (%) *					
L1/L2	4 (16,0)	21 (84,0)	1		
L2/L3	5 (29,4)	12 (70,6)	0,46	(0,10-2,04)	0,304
L3/L4	1 (25,0)	3 (75,0)	0,57	(0,05-6,98)	0,661
T3/T4	1 (33,3)	2 (55,7)	0,38	(0,03-5,27)	0,472
T5/T6	1 (25,0)	3 (75,0)	0,57	(0,05-6,98)	0,661
T6/T7	2 (25,0)	6 (75,0)	0,57	(0,08-3,92)	0,569
T7/T8	1 (10,0)	9 (90,0)	1,71	(0,17-17,55)	0,650
T8/T9	3 (50,0)	3 (50,0)	0,19	(0,03-1,31)	0,091
<b>T9/T10</b>	<b>6 (54,5)</b>	<b>5 (45,5)</b>	<b>0,16</b>	<b>(0,03-0,78)</b>	<b>0,024</b>
T10/T11	4 (44,4)	5 (55,6)	0,24	(0,04-1,30)	0,097
T11/T12	5 (45,5)	6 (54,5)	0,23	(0,05-1,13)	0,070
T12/L1	4 (36,4)	7 (63,6)	0,33	(0,07-1,70)	0,186
Kut po Cobbu, skolioza, medijan (IQR)	16,0 (12,0-20,0)	14,0 (12,0-20,0)	1,00	(0,93-1,07)	0,980
Kut po Cobbu, kifoza, medijan (IQR)	26,0 (23,0-31,0)	25,0 (18,0-30,0)	0,99	(0,96-1,03)	0,732
Torzija diska, Nash Moe, n (%)					
1	31 (36,5)	54 (63,5)	1		
2	7 (20,0)	28 (80,0)	2,30	(0,90-5,87)	0,083
Kut uklinjenosti diska, medijan (IQR)	0,0 (0,0-8,0)	0,0 (0,0-6,0)	0,96	(0,87-1,07)	0,458
Kut inklinacije diska, medijan (IQR)	4,0 (0,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	1,02	(0,91-1,13)	0,786
Koronarna migracija, medijan (IQR)	10,5 (6,8-18,0)	11,5 (6,0-16,0)	1,00	(0,96-1,05)	0,850

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika s i bez boli, ako nije drukčije naznačeno

VAS = Vizualno analogna skala boli; IQR = interkvartilni raspon; OR = omjer izgleda za postojanje boli; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak

\* Iz analize ispušten je jedini ispitanik s apeksom krivine na kralješku T2.

## *Multivarijatna analiza*

Multivarijatna analiza napravljena je dva puta: prvi put s uključenim podatkom o menarhi, a drugi puta s uključenim podatkom o spolu ispitanika.

Kada su u multivarijatnu binarnu logističku regresiju bili uključeni menarha, tjelesna težina, klasifikacija AIS po Kingu, SH, podatak o najvećem stadiju DD klasificiran prema Pfirrmannu, torzija diska Nash Moe te lokacija apeksa krivine s postojanjem boli su neovisno i statistički značajno bile povezane menarha i najveći stadij DD lumbalnih kralješaka klasificiran prema Pfirrmannu (tablica 15).

Kada je u multivarijatnu analizu umjesto menarhe uvršten spol, neovisnu statistički značajnu povezanost s pojavom boli uočili smo kod najvećeg stadija DD lumbalnih kralješaka klasificiranog prema Pfirrmannu te kod torzije diska metodom po Nash Moe (tablica 16).



**Tablica 15.** Povezanost postojanja boli mjerene VAS-om s vitalnim i morfološkim karakteristikama (n=120)

	Multivarijatna ordinalna regresija	
	OR	(95% CI) P
Menarha (žene)	9,70 (1,72-54,76)	<b>0,010</b>
Tjelesna težina (kg)	0,94 (0,86-1,02)	0,133
Klasifikacija AIS po Kingu		
tip I: dvostruka „S“, primarna lumbalna	1	
tip II: dvostruka „S“, primarna torakalna	0,17 (0,00-11,29)	0,409
tip III: torakalna	0,39 (0,01-14,38)	0,610
tip IV: torakolumbalna	0,70 (0,05-10,20)	0,796
tip V: dvostruka torakalna	0,34 (0,00-33,44)	0,645
SH	0,58 (0,04-8,16)	0,689
Klasifikacija MRI po Pfirrmannu		
torakalni	2,21 (0,61-7,98)	0,224
lumbalni	3,29 (1,45-7,45)	<b>0,004</b>
Torzija diska, Nash Moe, n (%)		
1	1	
2	5,49 (0,86-35,25)	0,073
Lokacija apeksa krivine, n (%) *		
L1/L2	1	
L2/L3	1,92 (0,21-17,49)	0,563
L3/L4	x	>0,999
T3/T4	0,60 (0,01-59,49)	0,827
T5/T6	2,56 (0,03-219,81)	0,679
T6/T7	6,51 (0,10-442,95)	0,384
T7/T8	3,54 (0,05-272,77)	0,569
T8/T9	5,28 (0,04-657,26)	0,499
T9/T10	1,02 (0,04-28,68)	0,990
T10/T11	2,06 (0,06-66,87)	0,685
T11/T12	0,83 (0,03-36,37)	0,915
T12/L1	1,10 (0,05-23,87)	0,951

OR = omjer izgleda za postojanje boli, multivarijatna binarna logistička regresija; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; x = statistiku nije bilo moguće izračunati; AIS = adolescentna idiopatska skolioza; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija; L = lumbalni kralješak; T = torakalni kralješak

\* Iz analize je ispušten jedini ispitanik s apeksom krivine na kralješku T2

**Tablica 16.** Povezanost postojanja boli mjerene VAS-om sa sociodemografskim, vitalnim i morfološkim karakteristikama (n=120)

	Multivarijatna ordinalna regresija		
	OR	(95% CI)	P
Spol			
muški	1		
ženski	3,29	(0,88-12,26)	0,077
Tjelesna težina (kg)	0,99	(0,93-1,04)	0,644
Klasifikacija AIS po Kingu			
tip I: dvostruka „S“, primarna lumbalna	1		
tip II: dvostruka „S“, primarna torakalna	0,34	(0,01-7,93)	0,498
tip III: torakalna	0,52	(0,03-8,73)	0,653
tip IV: torakolumbalna	0,64	(0,08-5,09)	0,672
tip V: dvostruka torakalna	0,59	(0,02-21,19)	0,771
SH	1,18	(0,16-8,75)	0,870
Klasifikacija MRI po Pfirrmannu			
torakalni	1,55	(0,64-3,75)	0,334
lumbalni	2,47	(1,31-4,67)	<b>0,005</b>
Torzija diska, Nash Moe, n (%)			
1	1		
2	3,80	(1,01-14,26)	<b>0,048</b>
Lokacija apeksa krivine, n (%) *			
L1/L2	1		
L2/L3	1,14	(0,20-6,54)	0,879
L3/L4	1,59	(0,11-23,69)	0,737
T3/T4	0,38	(0,01-17,12)	0,617
T5/T6	1,76	(0,04-86,55)	0,776
T6/T7	2,46	(0,08-75,95)	0,606
T7/T8	15,70	(0,36-690,40)	0,154
T8/T9	1,30	(0,04-40,40)	0,881
T9/T10	0,75	(0,05-12,39)	0,843
T10/T11	3,35	(0,18-60,93)	0,414
T11/T12	0,81	(0,06-11,47)	0,877
T12/L1	0,79	(0,08-8,31)	0,846

OR = omjer izgleda za postojanje boli, multivarijatna binarna logistička regresija; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; AIS = adolescentna idiopatska skolioza; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak

\* Iz analize je ispušten jedini ispitanik s apeksom krivine na kralješku T2

### 5.5.3 Najveći intenzitet boli (gornji kvartil VAS)

#### Univarijatna analiza

Univarijatnom binarnom logističkom regresijskom analizom utvrđena je statistički značajna pozitivna povezanost između boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS), menarhe i tjelesne težine (tablica 17).

**Tablica 17.** Povezanost postojanja boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS) s demografskim i vitalnim karakteristikama ispitanika (n=120)

	VAS		Univarijatna ordinalna regresija		
	Bez boli ili umjerena bol (0-3) (n=86)	Gornji kvartil najveće boli (4-10) (n=34)	OR	(95% CI)	P
Spol					
muški	17 (77,3)	5 (22,7)	1		
ženski	69 (70,4)	29 (29,6)	1,43	(0,48-4,24)	0,520
Menarha (žene)					
ne	19 (90,5)	2 (9,5)	1		
da	50 (64,9)	27 (35,1)	5,13	(1,11-23,70)	<b>0,036</b>
Tjelesna težina (kg), medijan (IQR)	52 (45-57)	57 (50-62)	1,05	(1,01-1,10)	<b>0,018</b>
Tjelesna visina (cm), medijan (IQR)	164 (157-168)	166 (160-171)	1,05	(0,99-1,10)	0,088
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ), medijan (IQR)	19,2 (17,5-21,1)	20,2 (19,1-23,0)	1,15	(1,00-1,32)	0,052
Obiteljska anamneza					
negativna	40 (72,7)	15 (27,3)	1		
pozitivna	46 (70,8)	19 (29,2)	1,10	(0,50-2,45)	0,813

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika s i bez boli najvećeg intenziteta, ako nije drukčije naznačeno

VAS = Vizualno analogna skala boli; IQR = interkvartilni raspon; OR = omjer izgleda za postojanje boli; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda

Klasifikacija AIS po Kingu nije bila statistički značajno povezana s postojanjem boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS) (tablica 18). Ispitanici sa SH imali su gotovo tri puta veće izgleda za postojanje boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS), nego ispitanici bez SH. Kod ispitanika s drugim i osobito s četvrtim stupnjem DD po Pfirrmannu bilo je statistički značajno više prijavljene boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS) nego kod ispitanika s prvim stupnjem DD. Kod torakalnih kralješaka najviše je boli najvećeg intenziteta bilo prijavljeno kod ispitanika kojima je DD bila drugog stupnja po Pfirrmannu. Kod lumbalnih kralješaka najviše su boli najvećeg intenziteta prijavili ispitanici s najvećom DD, četvrtog stupnja po Pfirrmannu.

S obzirom da ukupni podatak o klasifikaciji DD po Pfirrmannu, dakle podatak o najvećem stadiju DD na bilo kojem kralješku obuhvaća podatke i o najvećoj DD na torakalnim i na lumbalnim kralješcima nije uključen u multivarijatnu analizu već su u nju uključeni podatci za torakalne i lumbalne kralješke.

**Tablica 18.** Povezanost postojanja boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS) s morfološkim karakteristikama kralješnice (n=120)

	VAS		Univarijatna ordinalna regresija		
	Bez boli ili umjerena bol (0-3) (n=86)	Gornji kvartil najveće boli (4-10) (n=34)	OR	(95% CI)	P
<b>Klasifikacija AIS po Kingu</b>					
tip I: dvostruka „S“, primarna lumbalna	32 (78,0)	9 (22,0)	1		
tip II: dvostruka „S“, primarna torakalna	7 (53,8)	6 (46,2)	3,05	(0,82-11,38)	0,097
tip III: torakalna	18 (72,0)	7 (28,0)	1,38	(0,44-4,34)	0,579
tip IV: torakolumbalna	26 (74,3)	9 (25,7)	1,23	(0,43-3,55)	0,701
tip V: dvostruka torakalna	3 (50,0)	3 (50,0)	3,56	(0,61-20,73)	0,158
<b>SH</b>					
ne	61 (79,2)	16 (20,8)	1		
da	25 (58,1)	18 (41,9)	<b>2,75</b>	<b>(1,21-6,22)</b>	<b>0,016</b>
<b>Klasifikacija MRI po Pfirrmannu*</b>					
<b>Ukupno</b>					
1	31 (91,2)	3 (8,8)	1		
2	19 (70,4)	8 (29,6)	4,35	(1,03-18,45)	<b>0,046</b>
3	19 (73,1)	7 (26,9)	3,81	(0,88-16,53)	0,074
4	17 (51,5)	16 (48,5)	9,73	(2,48-38,18)	<b>0,001</b>
<b>Torakalni kralješci</b>					
1	64 (81,0)	15 (19,0)	1		
2	2 (28,6)	5 (71,4)	10,67	(1,88-60,38)	<b>0,007</b>
3	10 (58,8)	7 (41,2)	2,99	(0,98-9,13)	0,055
4	10 (58,8)	7 (41,2)	2,99	(0,98-9,13)	0,055
<b>Lumbalni kralješci</b>					
1	36 (83,7)	7 (16,3)	1		
2	22 (66,7)	11 (33,3)	2,57	(0,87-7,62)	0,088
3	20 (76,9)	6 (23,1)	1,54	(0,46-5,23)	0,486
4	8 (44,4)	10 (55,6)	6,43	(1,87-22,06)	<b>0,003</b>

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika s i bez boli najvećeg intenziteta, ako nije drukčije naznačeno

VAS = Vizualno analogna skala boli; IQR = interkvartilni raspon; OR = omjer izgleda za postojanje boli; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; AIS = adolescentna idiopatska skolioza; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija

\* Za svakog ispitanika prikazan je broj i postotak kralješaka s najvećim stadijem degeneracije diska

Statistički značajnu povezanost postojanja boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS) i lokacije apeksa krivine uočena je kod ispitanika kojima je apeks krivine bio na torakalnim kralješcima T5/T6 i T6/T7 (tablica 19). Ni jedan drugi morfološki parametar apeksa krivine nije bio statistički značajno povezan s postojanjem boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS).

**Tablica 19.** Povezanost postojanja boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS) s morfološkim karakteristikama apeksa krivine (n=120)

	VAS		Univarijatna ordinalna regresija		
	Bez boli ili umjerena bol (0-3) (n=86)	Gornji kvartil najveće boli (4-10) (n=34)	OR	(95% CI)	P
Lokacija apeksa krivine, n (%) *					
L1/L2	20 (80,0)	5 (20,0)	1		
L2/L3	14 (82,4)	3 (17,6)	0,86	(0,18-4,19)	0,849
L3/L4	3 (75,0)	1 (25,0)	1,33	(0,11-15,70)	0,819
T3/T4	2 (66,7)	1 (33,3)	2,00	(0,15-26,73)	0,600
T5/T6	1 (25,0)	3 (75,0)	12,00	(1,02-141,34)	<b>0,048</b>
T6/T7	2 (25,0)	6 (75,0)	12,00	(1,84-78,37)	<b>0,009</b>
T7/T8	8 (80,0)	2 (20,0)	1,00	(0,16-6,26)	>0,999
T8/T9	4 (66,7)	2 (33,3)	2,00	(0,28-14,20)	0,488
T9/T10	8 (72,7)	3 (27,3)	1,50	(0,29-7,81)	0,630
T10/T11	8 (88,9)	1 (11,1)	0,50	(0,05-4,98)	0,554
T11/T12	7 (63,6)	4 (36,4)	2,29	(0,48-11,00)	0,303
T12/L1	8 (72,7)	3 (27,3)	1,50	(0,29-7,81)	0,630
Kut po Cobbu, skolioza, medijan (IQR)	16,0 (12,0-20,0)	15,0 (12,0-18,0)	0,97	(0,90-1,05)	0,476
Kut po Cobbu, kifoza, medijan (IQR)	25,0 (20,0-30,0)	26 (18,0-30,0)	0,99	(0,96-1,03)	0,688
Torzija diska, Nash Moe, n (%)					
1	59 (69,4)	26 (30,6)	1		
2	27 (77,1)	8 (22,9)	0,67	(0,27-1,68)	0,395
Kut uklinjenosti diska, medijan (IQR)	0,0 (0,0-6,0)	0,0 (0,0-6,0)	1,00	(0,90-1,12)	0,994
Kut inklinacije diska, medijan (IQR)	4,0 (2,0-6,0)	4,0 (0,0-6,0)	0,97	(0,86-1,08)	0,536
Koronarna migracija, medijan (IQR)	11,0 (6,0-16,3)	12,0 (7,8-18,0)	1,02	(0,97-1,06)	0,444

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika s i bez boli najvećeg intenziteta, ako nije drukčije naznačeno

VAS = Vizualno analogna skala boli; IQR = interkvartilni raspon; OR = omjer izgleda za postojanje boli; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak

\* Iz analize je ispušten jedini ispitanik s apeksom krivine na kralješku T2.

### *Multivarijatna analiza*

Kada su u multivarijatnu binarnu logističku regresiju bili uključeni menarha, tjelesna težina i visina, klasifikacija AIS po Kingu, SH, podatak o najvećem stadiju DD klasificiran prema Pfirrmannu te lokacija apeksa krivine, s postojanjem boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS) su neovisno i statistički značajno bile povezane lokacija apeksa krivine na torakalnim kralješcima T5/T6 i T6/T7 (tablica 20). Međutim, 95%-tni intervali pouzdanosti ukazivali su na izrazito slabu preciznost i pouzdanost tih rezultata.



**Tablica 20.** Povezanost postojanja boli najvećeg intenziteta (gornji kvartil VAS) s vitalnim i morfološkim karakteristikama (n=120)

	Multivarijatna ordinalna regresija		
	OR	(95% CI)	P
Menarha (žene)	2,41	(0,32-18,26)	0,396
Tjelesna težina (kg)	1,04	(0,95-1,13)	0,451
Tjelesna visina (cm)	1,01	(0,91-1,13)	0,811
Klasifikacija AIS po Kingu			
tip I: dvostruka „S“, primarna lumbalna	1		
tip II: dvostruka „S“, primarna torakalna	0,07	(0,00-5,14)	0,222
tip III: torakalna	0,05	(0,00-2,18)	0,122
tip IV: torakolumbalna	0,27	(0,02-4,33)	0,352
tip V: dvostruka torakalna	0,08	(0,00-9,02)	0,299
SH	0,90	(0,07-12,47)	0,937
Klasifikacija MRI po Pfirrmannu			
torakalni	1,70	(0,65-4,46)	0,283
lumbalni	1,16	(0,61-2,19)	0,656
Lokacija apeksa krivine, n (%) *			
L1/L2	1		
L2/L3	2,02	(0,29-14,05)	0,479
L3/L4	6,33	(0,31-129,64)	0,097
T3/T4	66,24	(0,47-9429,42)	0,097
T5/T6	<b>175,29</b>	<b>(1,83-16768,66)</b>	<b>0,026</b>
T6/T7	<b>758,34</b>	<b>(8,89-64678,18)</b>	<b>0,003</b>
T7/T8	37,92	(0,59-2433,66)	0,087
T8/T9	105,93	(0,93-12081,27)	0,054
T9/T10	20,20	(0,69-593,82)	0,081
T10/T11	21,64	(0,51-923,69)	0,108
T11/T12	19,08	(0,52-698,35)	0,108
T12/L1	3,89	(0,25-60,01)	0,330

OR = omjer izgleda za postojanje boli, multivarijatna binarna logistička regresija; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; AIS = adolescentna idiopatska skolioza; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak

\* Iz analize je ispušten jedini ispitanik s apeksom krivine na kralješku T2

## 5.6 Povezanost Schmorlovih hernija s degeneracijom diska

SH bile su statistički značajno i izrazito visoko pozitivno povezane s DD klasificiranom prema Pfirrmannu (tablica 21).

**Tablica 21.** Povezanost DD klasificirane po Pfirrmannu sa SH

Klasifikacija MRI po Pfirrmannu*	SH		P	V
	ne (n=78)	da (n=42)		
Ukupno				
1	62 (79,5)	17 (40,5)	<b>&lt;0,001</b>	0,45
2	9 (11,5)	7 (16,7)		
3	3 (3,8)	14 (33,3)		
4	4 (5,1)	4 (9,5)		
Torakalni kralješci				
1	77 (98,7)	23 (54,8)	<b>&lt;0,001</b>	0,57
2	1 (1,3)	8 (19,0)		
3	0 (0,0)	7 (16,7)		
4	0 (0,0)	4 (9,5)		
Lumbalni kralješci				
1	62 (79,5)	28 (66,7)	<b>0,005</b>	0,33
2	9 (11,5)	4 (9,5)		
3	3 (3,8)	10 (23,8)		
4	4 (5,1)	0 (0,0)		

Podatci su prikazani kao broj (postotak) ispitanika s degeneracijom diska.

P = statistička značajnost razlike, Pearsonov Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) test; V = Cramerov V koeficijent povezanosti dan kao standardizirana mjera veličine učinka; DD = degeneracija diska; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija

\* Za svakog ispitanika prikazan je broj i postotak kralješaka s najvećim stadijem degeneracije diska.

## 5.7 Povezanost kuta inklinacije diska, kuta uklinjenosti diska i koronarne migracije s degeneracijom diska

Spearmanovim koeficijentom korelacije ranga utvrđena je statistički značajna iako razmjerno niska korelacija između uklinjenosti na + 1 segmentu apeksa skoliozične krivine te niti jedna druga značajna niti klinički relevantna povezanost između uklinjenosti, koronarne migracije, inklinacije i DD po Pfirmannu (tablica 22).

**Tablica 22.** Korelacija kuta uklinjenosti diska, kuta inklinacije diska, koronarne migracije i DD po Pfirmannu (n=120)

	Apeks + 1 segment		Apeks		Apex - 1 segment	
	$\rho$	p	$\rho$	p	$\rho$	p
Uklinjenost	0,20	0,034	0,09	0,337	0,07	0,422
Koronarna migracija	-0,11	0,194	-0,12	0,188	-0,09	0,323
Inklinacija	-0,09	0,323	0,00	0,983	0,02	0,845

$\rho$  = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; p = statistička značajnost koeficijenta korelacije;  
DD = degeneracija diska

## 5.8 Povezanost funkcionalnog statusa s morfološkim promjenama intervertebralnog segmenta

### Univarijatna analiza

Univarijatnom ordinalnom logističkom regresijskom analizom utvrđena je statistički značajna, negativna povezanost između funkcionalnog statusa mjenog ODI, ženskog spola i menarhe (tablica 23). Ispitanice su imale tri puta veće izgleda za lošiji funkcionalni status nego ispitanici. Ispitanice koje su već imale prvu menarhu imale su 3,4 puta veće izgleda za lošiji funkcionalni status u trenutku ispitivanja nego ispitanice koje još nisu imale prvu menarhu.

**Tablica 23.** Povezanost funkcionalnog statusa mjenog ODI s demografskim i vitalnim karakteristikama sudionika (n=120)

	Oswestry indeks		Univarijatna ordinalna regresija	
	M <sub>d</sub> (IQR)	ρ	OR (95% CI)	P
Spol				
muški	0,0 (0,0-7,2)		1	
ženski	8,9 (0,0-20,0)		3,07 (1,26-7,54)	<b>0,014</b>
Menarha (žene)				
ne	0,0 (0,0-14,4)		1	
da	8,9 (0,0-20,0)		3,42 (1,36-8,64)	<b>0,009</b>
Tjelesna težina (kg)		0,17	1,03 (0,95-1,06)	0,096
Tjelesna visina (cm)		0,06	1,02 (0,78-1,06)	0,471
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )		0,16	1,10 (0,99-1,23)	0,081
Obiteljska anamneza				
negativna	4,4 (0,0-11,1)		1	
pozitivna	8,9 (0,0-20,0)		1,66 (0,87-3,17)	0,122

M<sub>d</sub> = medijan (viši rezultat = lošiji funkcionalni status); IQR = interkvartilni raspon; ρ = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; OR = omjer izgleda za lošiji funkcionalni status; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; ODI = Oswestry indeks nesposobnosti

Klasifikacija AIS po Kingu ni postojanje SH nisu bile statistički značajno povezane s funkcionalnim statusom mjerenim ODI (tablica 24). Funkcionalni status mjeren ODI bio je statistički značajno lošiji kod ispitanika s DD torakalnih kralješaka trećeg stupnja prema Pfirrmannu. DD torakolumbalnog prijelaza i lumbalnih kralješaka nije bila statistički značajno povezana sa slabljenjem funkcionalnog statusa.

**Tablica 24.** Povezanost funkcionalnog statusa mjerenog ODI s morfološkim karakteristikama kralješnice (n=120)

	ODI	Univarijatna ordinalna regresija	
	M <sub>d</sub> (IQR)	OR (95% CI)	P
<b>Klasifikacija AIS po Kingu</b>			
tip I: dvostruka „S“, primarna lumbalna	8,9 (0,0-21,1)	3,45 (0,66-18,0)	0,143
tip II: dvostruka „S“, primarna torakalna	8,9 (0,0-11,1)	2,49 (0,40-15,63)	0,332
tip III: torakalna	6,7 (0,0-15,5)	2,14 (0,39-11,89)	0,383
tip IV: torakolumbalna	4,4 (0,0-20,0)	2,41 (0,42-11,92)	0,344
tip V: dvostruka torakalna	2,2 (0,0-6,0)	1	
<b>SH</b>			
ne	4,4 (0,0-17,7)	1	
da	8,9 (2,2-17,7)	1,76 (0,37-3,43)	0,096
<b>Klasifikacija MRI po Pfirrmannu*</b>			
<b>Ukupno</b>			
2	6,7 (0,0-20,0)	1,31 (0,51-3,33)	0,576
3	2,2 (0,0-13,3)	1,67 (0,67-4,19)	0,275
4	11,1 (5,8-25,5)	1	
<b>Torakalni kralješci</b>			
2	8,9 (0,0-35,5)	1,12 (0,44-2,86)	0,817
3	6,7 (0,0-15,6)	13,41 (0,87-13,33)	<b>0,077</b>
4	11,1 (8,9-22,2)	1	
<b>T/L prijelaz</b>			
2	6,7 (0,0-13,3)	2,25 (0,72-7,06)	0,163
3	10,0 (5,6-20,5)	0,83 (0,07-10,51)	0,885
4	11,1 (4,4-22,2)	1	
<b>Lumbalni kralješci</b>			
2	6,7 (0,0-16,6)	1,44 (0,60-3,45)	0,408
3	5,6 (0,0-21,7)	1,03 (0,45-2,33)	0,947
4	10,0 (4,9-25,5)	1	

M<sub>d</sub> = medijan (viši rezultat = lošiji funkcionalni status); IQR = interkvartilni raspon;  $\rho$  = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; OR = omjer izgleda za lošiji funkcionalni status; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; ODI = Oswestry indeks nesposobnosti; AIS = adolescentna idiopatska skolioza; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak

\* Za svakog ispitanika prikazan je broj i postotak kralješaka s najvećim stadijem degeneracije diska

Morfološke karakteristike apeksa krivine nisu bile statistički značajno povezane s funkcionalnim statusom mjerenim ODI (tablica 25).

**Tablica 25.** Povezanost funkcionalnog statusa mjerenog ODI s morfološkim karakteristikama apeksa krivine (n=120)

	ODI		Univarijatna ordinalna regresija		
	M <sub>d</sub> (IQR)	$\rho$	OR	(95% CI)	P
Lokacija apeksa krivine, n (%) *					
L1/L2	8,9 (2,2-21,1)		1,55	(0,44-5,45)	0,491
L2/L3	8,9 (0,0-20,0)		1,00	(0,26-3,83)	0,996
L3/L4	4,4 (0,0-33,9)		0,84	(0,11-6,52)	0,870
T5/T6	8,9 (1,7-17,8)		0,71	(0,07-7,15)	0,775
T6/T7	12,2 (1,1-30,0)		1,20	(0,16-9,04)	0,861
T7/T8	4,4 (0,0-11,1)		2,21	(0,44-10,99)	0,333
T8/T9	4,5 (0,0-13,3)		0,74	(0,16-3,45)	0,705
T9/T10	0,0 (0,0-8,9)		0,68	(0,11-4,08)	0,670
T10/T11	6,7 (0,0-21,1)		0,49	(0,11-2,26)	0,359
T11/T12	2,2 (0,0-20,0)		0,81	(0,17-3,89)	0,788
T12/L1	8,9 (0,0-24,4)		0,65	(0,14-2,92)	0,573
Kut po Cobbu, skolioza		-0,06	0,99	(0,94-1,05)	0,796
Kut po Cobbu, kifoza		-0,13	0,98	(0,96-1,02)	0,326
Torzija diska, Nash Moe, n (%)					
1	4,4 (0,0-17,7)		1		
2	8,9 (0,0-15,5)		1,19	(0,59-2,40)	0,622
Kut uklinjenosti diska		-0,00	1,00	(0,92-1,09)	0,974
Kut inklinacije diska		-0,07	0,95	(0,87-1,04)	0,282
Koronarna migracija		-0,04	0,99	(0,95-1,03)	0,598

M<sub>d</sub> = medijan (viši rezultat = lošiji funkcionalni status); IQR = interkvartilni raspon;  $\rho$  = Spearmanov koeficijent korelacije ranga; OR = omjer izgleda za lošiji funkcionalni status; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; ODI = Oswestry indeks nesposobnosti; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak

\* Iz analize je ispušten jedini ispitanik s apeksom krivine na kralješku T2.

### *Multivarijatna analiza*

Multivarijatna analiza napravljena je dva puta: prvi put s uključenim podatkom o menarhi, a drugi puta s uključenim podatkom o spolu ispitanika.

Kada su u multivarijatnu ordinalnu logističku regresiju bili uključeni menarha, tjelesna težina, pozitivna obiteljska anamneza, SH i podatak o najvećem stadiju DD torakalnih kralješaka klasificiran prema Pfirrmannu, menarha i pozitivna obiteljska anamneza bile su neovisno, negativno, statistički značajno povezane s funkcionalnim statusom mjerenim ODI (tablica 26). Ispitanice koje su već imale prvu menarhu imale su više od tri puta veće izgleda za lošiji funkcionalni status od ispitanica koje još nisu imale prvu menarhu. Jednako tako, ispitanice s pozitivnom obiteljskom anamnezom imale su 2,2 puta veće izgleda za lošiji funkcionalni status od ispitanica s negativnom obiteljskom anamnezom.

Kada je u multivarijatnu analizu umjesto menarhe uvršten spol, samo je ta varijabla bila neovisno, statistički značajno povezana s funkcionalnim statusom mjerenim ODI. Ispitanice ženskog spola imale su 3,3 puta veće izgleda za slabiji funkcionalni status od ispitanika muškog spola (tablica 27).



**Tablica 26.** Povezanost funkcionalnog statusa mjenog ODI s vitalnim i morfološkim karakteristikama (n=120)

	Multivarijatna ordinalna regresija		
	OR	(95% CI)	P
Menarha			
ne	1		
da	3,13	(1,08-9,04)	0,035
Tjelesna težina (kg)	1,00	(0,96-1,05)	0,867
Obiteljska anamneza			
negativna	1		
pozitivna	2,22	(1,06-4,64)	0,034
SH	0,70	(0,19-2,65)	0,600
Klasifikacija MRI po Pfirrmannu			
torakalni	1,46	(0,83-2,57)	0,184

OR = omjer izgleda za lošiji funkcionalni status, multivarijatna binarna logistička regresija; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija

**Tablica 27.** Povezanost funkcionalnog statusa mjenog ODI sa sociodemografskim i morfološkim karakteristikama (n=120)

	Multivarijatna ordinalna regresija		
	OR	(95% CI)	P
Spol			
muški	1		
ženski	3,27	(1,31-8,17)	<b>0,011</b>
Tjelesna težina (kg)	1,02	(0,99-1,06)	0,218
Obiteljska anamneza			
negativna	1		
pozitivna	1,49	(0,77-2,88)	0,232
SH	1,00	(0,32-3,17)	0,996
Klasifikacija MRI po Pfirrmannu			
torakalni	1,29	(0,79-2,10)	0,313

OR = omjer izgleda za lošiji funkcionalni status, multivarijatna binarna logistička regresija; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti omjera izgleda; P = statistička značajnost omjera izgleda; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija

## 5.9 Povezanost kvalitete života s morfološkim promjenama intervertebralnog segmenta

### Univarijatna analiza

Univarijatnom analizom utvrđena je statistički značajna povezanost ženskog spola i menarhe sa slabijom kvalitetom života mjerenom SRS-22r upitnikom (tablica 28). Drugi vitalni i klinički parametri nisu bili statistički značajno povezani s kvalitetom života.

**Tablica 28.** Povezanost kvalitete života mjerene SRS-22r upitnikom s demografskim i vitalnim karakteristikama sudionika (n=120)

	SRS-22r $\bar{x}$ (SD)	r	$\Delta$ (95% CI)	P
Spol				
muški	4,2 (0,32)		0,33 (0,09-0,57)	<0,001
ženski	3,9 (0,55)			
Menarha (žene)				
ne	4,2 (0,51)		0,44 (0,18-0,69)	<b>0,001</b>
da	3,8 (0,52)			
Tjelesna težina (kg)		-0,12	(-0,31-0,08)	0,190
Tjelesna visina (cm)		-0,07	(-0,25-0,12)	0,422
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )		-0,12	(-0,31-0,06)	0,178
Obiteljska anamneza				
negativna	4,0 (0,46)		0,12 (-0,07-0,32)	0,203
pozitivna	3,9 (0,58)			

$\bar{x}$  = aritmetička sredina (viši rezultat = bolja kvaliteta života); SD = standardna devijacija; r = Pearsonov koeficijent korelacije moment-produkta;  $\Delta$  = srednja razlika aritmetičkih sredina; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti srednje razlike aritmetičkih sredina ili koeficijenta korelacije; P = statistička značajnost razlike aritmetičkih sredina ili koeficijenta korelacije, t-test za neovisne uzorke bez pretpostavke homogenosti varijance za spol, s homogenim varijancama za menarhu i obiteljsku anamnezu; SRS-22r = upitnik Društva za istraživanje skolioze za bolesnike

Klasifikacija AIS po Kingu ni postojanje SH nisu bili statistički značajno povezani s kvalitetom života mjerenom SRS-22r upitnikom (tablica 29).

Kvaliteta života mjerena SRS-22r bila je statistički značajno lošija kod ispitanika s DD lumbalnih kralješaka četvrtog stupnja prema Pfirrmannu. DD kod torakolumbalnog prijelaza ni kod torakalnih kralješaka nije bila statistički značajno povezana sa slabljenjem kvalitete života.

**Tablica 29.** Povezanost kvalitete života mjerene SRS-22r upitnikom s morfološkim karakteristikama kralješnice (n=120)

	SRS-22r $\bar{x}$ (SD)	$\Delta$ (95% CI)	P	$\eta^2$
<b>Klasifikacija AIS po Kingu</b>				
tip I: dvostruka „S“, primarna lumbalna	3,9 (0,43)		0,570	0,03
tip II: dvostruka „S“, primarna torakalna	3,9 (0,50)			
tip III: torakalna	4,0 (0,62)			
tip IV: torakolumbalna	4,0 (0,62)			
tip V: dvostruka torakalna	4,2 (0,18)			
<b>SH</b>				
ne	4,0 (0,55)	0,08 (-0,12-0,28)	0,437	
da	3,9 (0,50)			
<b>Klasifikacija MRI po Pfirrmannu*</b>				
<b>Ukupno</b>				
1	4,0 (0,47)		0,136	0,05
2	4,0 (0,57)			
3	4,1 (0,56)			
4	3,8 (0,51)			
<b>Torakalni kralješci</b>				
1	4,0 (0,50)		0,331	0,03
2	3,7 (0,81)			
3	3,9 (0,57)			
4	3,9 (0,49)			
<b>T/L prijelaz</b>				
1	4,0 (0,54)		0,155	0,04
2	4,4 (0,45)			
3	3,6 (0,39)			
4	4,1 (0,39)			
<b>Lumbalni kralješci</b>				
1	4,0 (0,55)		0,061	0,06
2	4,1 (0,45)			
3	4,0 (0,53)			
4	3,7 (0,54)			

$\bar{x}$  = aritmetička sredina (viši rezultat = bolja kvaliteta života); SD = standardna devijacija;  $\Delta$  = srednja razlika aritmetičkih sredina; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti srednje razlike aritmetičkih sredina; P = statistička značajnost razlika aritmetičkih sredina, analiza varijance kod klasifikacije AIS po Kingu i klasifikacije degeneracije diska po Pfirrmannu, t-test za neovisne uzorke uz pretpostavku homogene varijance za Schmorlove hernije;  $\eta^2$  = parcijalni Eta na kvadrat dan kao standardizirana mjera veličine učinka u analizi varijance; AIS = adolescentna idiopatska skolioza; SH = Schmorlove hernije; MRI = magnetska rezonancija; T/L = torakolumbalni

\* Za svakog ispitanika prikazan je broj i postotak kralješaka s najvećim stadijem degeneracije diska

Morfološke karakteristike apeksa krivine nisu bile statistički značajno povezane s funkcionalnim statusom mjerenim SRS-22r upitnikom (Tablica 30).

**Tablica 30.** Povezanost kvalitete života mjerene SRS-22r upitnikom s morfološkim karakteristikama apeksa krivine (n=120)

	SRS-22r					
	$\bar{x}$ (SD)	r	$\Delta$	(95% CI)	P	$\eta^2$
Lokacija apeksa krivine, n (%) *						
L1/L2	3,9 (0,50)				0,778	0,06
L2/L3	3,9 (0,39)					
L3/L4	3,9 (0,45)					
T5/T6	3,7 (0,50)					
T6/T7	3,7 (0,87)					
T7/T8	3,9 (0,38)					
T8/T9	4,1 (0,47)					
T9/T10	4,2 (0,64)					
T10/T11	4,0 (0,55)					
T11/T12	4,1 (0,62)					
T12/L1	4,1 (0,55)					
Kut po Cobbu, skolioza		0,02		(-0,14-0,18)	0,844	
Kut po Cobbu, kifoza		0,01		(-0,18-0,20)	0,892	
Torzija diska, Nash Moe, n (%)						
1	4,0 (0,57)		0,06	(-0,15-0,27)	0,559	
2	3,9 (0,43)					
Kut uklinjenosti diska		0,04		(-0,14-0,19)	0,702	
Kut inklinacije diska		0,03		(-0,15-0,22)	0,739	
Koronarna migracija		0,06		(-0,11-0,22)	0,525	

$\bar{x}$  = aritmetička sredina (viši rezultat = bolja kvaliteta života); SD = standardna devijacija; r = Pearsonov koeficijent korelacije moment-produkta;  $\Delta$  = srednja razlika aritmetičkih sredina; 95% CI = 95-postotni interval pouzdanosti srednje razlike aritmetičkih sredina ili koeficijenta korelacije; P = statistička značajnost razlike aritmetičkih sredina ili koeficijenta korelacije, t-test za neovisne uzorke uz pretpostavku homogenosti varijance za torziju diska Nash Moe, analiza varijance za lokaciju apeksa krivine;  $\eta^2$  = parcijalni Eta na kvadrat dan kao standardizirana mjera veličine učinka u analizi varijance; T = torakalni kralješak; L = lumbalni kralješak

\* Iz analize je ispušten jedini ispitanik s apeksom krivine na kralješku T2.

### *Multivarijatna analiza*

Multivarijatna analiza napravljena je dva puta: prvi put s uključenim podatkom o menarhi, a drugi puta s uključenim podatkom o spolu ispitanika.

Kada su u multivarijatnu analizu varijance uvršteni spol, pozitivna obiteljska anamneza i DD lumbalnih kralješaka klasificirana po Pfirrmannu, samo je spol bio statistički značajno povezan s kvalitetom života mjerenom SRS-22r upitnikom (tablica 31). Glavni učinak ni jedne druge varijable, kao ni jedna interakcija drugog reda, odnosno interakcija trećeg reda, sve tri varijable nisu bile statistički značajno povezane s kvalitetom života. Jednako je vrijedilo i kada su u multivarijatnu analizu umjesto spola uvršteni menarha, odnosno samo ispitanice ženskog spola (tablica 32). Samo je menarha bila statistički značajno povezana s kvalitetom života mjerenom SRS-22r upitnikom.

**Tablica 31.** Povezanost kvalitete života mjerene SRS-22r upitnikom s demografskim, kliničkim i morfološkim karakteristikama (n=120)

	P	$\eta^2$
<i>Glavni učinci</i>		
Spol	<b>0,035</b>	0,04
Pozitivna obiteljska anamneza	0,988	0,00
DD lumbalnih kralješaka po Pfirrmannu	0,390	0,03
<i>Interakcije</i>		
Spol * Pozitivna obiteljska anamneza	0,290	0,01
Spol * DD lumbalnih kralješaka po Pfirrmannu	0,857	0,01
Pozitivna obiteljska anamneza * DD lumbalnih kralješaka po Pfirrmannu	0,582	0,02
Spol * pozitivna obiteljska anamneza * DD lumbalnih kralješaka po Pfirrmannu	0,601	0,01

P = statistička značajnost, multivarijatna analiza varijance;  $\eta^2$  = parcijalni Eta na kvadrat dan kao standardizirana mjera veličine učinka u analizi varijance; DD = degeneracija diska

**Tablica 32.** Povezanost kvalitete života mjerene SRS-22r upitnikom s demografskim, kliničkim i morfološkim karakteristikama (n=120)

	P	$\eta^2$
<i>Glavni učinci</i>		
Menarha	<b>0,010</b>	0,08
Pozitivna obiteljska anamneza	0,230	0,02
DD lumbalnih kralješaka po Pfirrmannu	0,525	0,03
<i>Interakcije</i>		
Menarha * Pozitivna obiteljska anamneza	0,490	0,01
Menarha * DD lumbalnih kralješaka po Pfirrmannu	0,974	0,00
Pozitivna obiteljska anamneza * DD lumbalnih kralješaka po Pfirrmannu	0,498	0,03
Menarha * pozitivna obiteljska anamneza * DD lumbalnih kralješaka po Pfirrmannu	0,384	0,01

P = statistička značajnost, multivarijatna analiza varijance;  $\eta^2$  = parcijalni Eta na kvadrat dan kao standardizirana mjera veličine učinka u analizi varijance; DD = degeneracija diska

## 6 RASPRAVA

### 6.1 Degeneracija diska

Bolna kralješnica je dio kliničke slike bolesnika s AIS (204–210). Dugo je prevladavalo mišljenje da je adolescentna skolioza bezbolni deformitet kralješnice i da se bolovi javljaju tek u odrasloj dobi. Prva velika retrospektivna studija Ramirez i sur. obuhvatila je preko 2400 ispitanika s AIS, a prevalencija boli iznosila je 32% (204). Kasnije studije pokazale su veće incidencije boli koje su se kretale do visokih 85% (205,207–210).

U našoj studiji koja je uključila 120 ispitanika prevalencija boli bila je 68,3%. Nešto manju prevalenciju od 58,8% pokazala je velika epidemiološka studija Sata i sur. u Niigata City u Japanu koja je obuhvatila 43 630 djece tijekom školskog probira na skoliozu (207). Nedostatak njihovog istraživanja jest određivanje djece sa skoliozom isključivo putem upitnika, bez kliničkog pregleda, tako da postoji mogućnost lažno pozitivnih, odnosno negativnih slučajeva u obje skupine ispitanika. Najsličnije našim rezultatima pokazali su Smorgick i sur. u retrospektivnoj studiji na 70 bolesnika, gdje je prevalencija boli bila 71%, a više od polovice ispitanika imalo je bol na VAS ljestvici  $<5$  (209). U našem istraživanju prevladavala je bol niskog intenziteta, 28,3% ispitanika na VAS ljestvici imalo je vrijednost 2. Većinom je opisivana kao blaga bol koja se javljala nakon dužeg sjedenja, stajanja ili tijekom težih tjelesnih aktivnosti, a nakon kraćeg perioda odmora spontano je prolazila. Slično nama je pokazala i studija koja je zabilježila najveću prevalenciju boli od 85%, gdje je većina ispitanika imala rezultat 2 na VAS ljestvici (210).

Nadalje, ustanovili smo statistički značajnu pozitivnu povezanost između menarhe, tjelesne težine, indeksa tjelesne mase i torzije kralješka po Nash Moe s intezitetom boli na analogno-vizualnoj ljestvici. Ramirez i sur. su slično nama ustanovili povezanost menarhe i koštane zrelosti s bolnom kralješnicom (204). Landman i sur. u prospektivnoj, multicentričnoj



studiji na 1433 operativno liječena bolesnika zabilježili su prevalenciju boli od 77,9% (208). Osim toga češće se javljala kod starijih adolescenata (>17 godina) i onih koji su imali veći indeks tjelesne težine.

Naša studija nije pokazala povezanost sa spolom, pozitivnom obiteljskom anamnezom, veličinom deformiteta, niti tipom skolioze što je u skladu s podacima prethodnih istraživanja (204,208,209). Lokacija boli bila je nešto češća na apeksu krivine (44 naspram 38 bolesnika) međutim bez obzira na tip skoliotične krivine ipak je najčešća lokacija boli bila lumbosakralni prijelaz što je u skladu s drugim istraživanjima (205,207). Naše istraživanje je pokazalo da postoji povezanost najvećeg inteziteta boli s apeksom skoliotične krivine koji se nalazi na torakalnim kralješcima T5/T6. Slično zapažanje imali su Sato i sur. čiji su ispitanici imali značajnu bol također u gornjem torakalnom segmentu (207). Međutim, preciznost i pouzdanost naših nalaza bila je jako slaba (95%CI=1,45-155,24) i za valjanije i pouzdanije zaključivanje nužno je naš nalaz provjeriti novim istraživanjima koja će obuhvatiti veći broj ispitanika.

Bolovi u kralješnici, posebno niska križobolja, javljaju se kod djece i adolescenata, a studije pokazuju širok raspon prevalencije boli od 1,1% kod djece predškolske dobi pa sve do 66% u adolescentnom periodu (211,212). Bolna kralješnica postaje važan problem kod djece i adolescenata, u drugom desetljeću života prevalencija raste, tako da se u dobi od 18 godina izjednačava s odraslom populacijom (213). Posebno u studijama novijeg datuma zapažen je porast prevalencije bilo zbog smanjene tjelesne aktivnosti, povišene tjelesne težine, drugačijeg poimanja, odnosno podizanja svijesti o problemu križobolje ili boljeg modela ispitivanja same bolesti (214). Treba napomenuti da je križobolja većinom blagog inteziteta, ne zahtjeva terapiju i dodatnu obradu te prolazi sama od sebe unutar nekoliko dana od pojave tegoba (213).

Unatoč tomu brojne su studije proučavale etiološke čimbenike, prvenstveno DD i moguću povezanost s križoboljom u populaciji adolescenata (215–223). Prvi radovi su

pokazali vrlo ranu pojavu DD, iza 10. godine života s početkom starenja tkiva (215,216). U longitudinalnoj studiji izdvojeni su bolesnici s učestalom križoboljom i praćeni u periodu od 9 godina (215,219,222,223). U toj specifičnoj skupini, u dobi od 15 godina incidencija DD je bila 89% za razliku od kontrolne skupine gdje je DD iznosila 26%. Autori su zaključili da postoji povezanost između rane pojave DD i kronične križbolje. Kjaer i sur. našli su DD u trećine djece, u prospektivnoj epidemiološkoj studiji od 439 ispitanika u dobi od 13 godina, koja je bila u određenoj mjeri povezana s križoboljom (220). Zaključili su da morfološka odstupanja koja uključuju promjenu signala diska i nepravilnosti jezgre, promjene pokrovne ploče kralješka, protruziju i spondilolistezu predstavljaju „abnormalnosti“ u toj životnoj dobi i mogu biti uzrokom bolova. Za razliku od njih Buttermann i Mullin u studiji koja je obuhvatila i pedijatrijske i odrasle bolesnike sa skoliozom nisu uspjeli dokazati povezanost DD i boli. (224). Takatalo i suradnici su u Finskoj u 874 ispitanika našli da je incidencija DD 54% (221). Kasnije su ispitanike podijelili u skupine obzirom na pojavnost i težinu bolova (engl. *pain clusters*) i našli povezanost stupnja DD i težine križbolje. Međutim DD *per se*, posebno niskog stupnja i kada je prisutna samo na jednom segmentu ne predstavlja dokaz diskogene boli. U našem istraživanju našli smo statistički značajnu povezanost boli i četvrtog stupnja DD lumbalne kralješnice klasifikacijom po Pfirrmannu. To je u skladu s gore navedenim istraživanjima posebno Takatala i sur. koji su također potvrdili da je četvrti stupanj DD lumbalne kralješnice izrazito povezan s boli (221).

Diskografija se smatra metodom izbora u procjeni je li intervertebralni disk uzrok bolova u kralješnici (225,226). Treba naglasiti da je to invazivni postupak gdje se iglom prolazi kroz posterolateralni dio fibroznog prstena do centralnog dijela diska, nakon čega se pod tlakom injicira kontrast, a zadnji korak je CT kojom se potvrđuje prisutnost kontrasta u samoj jezgri diska (225). Iako se diskografija koristi dugi niz vremena, u literaturi postoje i negativna i pozitivna povezanost između boli i DD, osobito kod kronične križbolje i psihološke nadgradnje što treba imati na umu prilikom tumačenja rezultata (225,227). Kako

su naši ispitanici zdravi adolescenti bez drugih bolesti i bez kronične križbolje, zanimljive su nam studije koje su naglasile važnost signala jezgre na MRI, odnosno pokazale dobru korelaciju između težine DD i pozitivnog nalaza na diskografiji (228,229).

U kliničkim uvjetima naši rezultati su upravo potvrdili gore navedeno, odnosno povezanost boli s promjenom signala diska koja se može vidjeti na MRI, a koju definiramo kao DD četvrtog stupnja.

U nastajanju DD važno je više čimbenika koji djeluju istovremeno (230,231). Genetska sklonost i poremećaj transporta metabolita čini matriks diska slabijim i osjetljivijim na ozljedu, kao i promjene u strukturi kolagena koje nastaju sa starenjem te gubitak vode i proteoglikana iz nucleusa pulposusa. U periodu od rođenja do 10. godine histološkom je studijom dokazana obliteracija krvnih žila pokrovne ploče kralješka i početak starenja tkiva (232). Potom između 11.–16. godine nastaju prve promjene na disku koje obuhvaćaju klonsku staničnu proliferaciju, degeneraciju matriksa, granulaciju i stvaranje procjepa unutar jezgre diska (233). Tek u kasnijoj životnoj dobi mijenja se i anulus. Sa starenjem tkiva sve važnije postaje mehaničko opterećenje diska, odnosno „zamor materijala“. Nastaje poremećaj strukture diska kao što su radijalne fisure, oštećenje rubnih dijelova pokrovne ploče kralješka, vanjski ili unutrašnji kolaps anulusa, suženje intervertebralnog prostora i prolaps diska. Odgovor tkiva na poremećaj strukture je lučenje medijatora upale čimbenika tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 uz oslobađanje metaloproteinaza matriksa. Međutim, zbog poremećaja sinteze matriksa ne može doći do obnove tkiva čemu pridonose i povećani katabolički medijatori kao odgovor na primarno oštećenje strukture tkiva. Na kraju dolazi do urastanja krvnih žila i živaca koji se mogu naći u unutrašnjosti anulusa kao i u nukuleusu. Sve prethodno navedeno uz supstancu P, koja je važan nociceptivni neurotransmiter, leukotrijene i ostale medijatore upale u međusobnoj interakciji uzrokuje bol. Potrebno je razlikovati DD od degenerativne bolesti diska jer DD može biti prisutna i kod ispitanika koji nemaju bol u kralješnici. DD je poremećaj strukture za razliku od degenerativne bolesti diska gdje je uz

poremećaj strukture prisutna i bol (230). Upravo gore navedeno može objasniti zašto smo samo kod visokog stupnja degenerativnih promjena diska našli povezanost s boli.

Naša je pretpostavka bila da će degenerativne promjene biti najizraženije na apeksu skoliotične krivine obzirom da je tamo najveća uklinjenost, koronarna migracija i deformacija intervertebralnog prostora. Međutim DD je najčešće bila prisutna na lumbosakralnom prijelazu i iznosila je 18% što su potvrdile i druge studije (220,224). Za razliku od toga apeks krivine najčešći je bio na L1/L2 segmentu, a DD tog istog segmenta bila je svega 3%.

Zanimljive su studije koje su promatrale biologiju diska gdje su pokazale sniženu staničnu gustoću kao i porast tlakova apikalnog diska. Osim toga nađene su i povećane koncentracije laktata i snižene vrijednosti kisika upravo na apeksu krivine (234,235). Sve to autori su povezali s povećanim mehaničkim opterećenjem i deformacijom tkiva.

U nedavnoj studiji Rajasekaran i sur. uz biokemijske i histopatološke parametre učinjena je i MRI kralješnice. Prikazali su šest bolesnika s ukupno 21 diskom od minimalnog do najizraženijeg dijela skoliotične krivine. Preoperativno je učinjen MRI uz intravensku primjenu kontrastnog sredstva, a na temelju difuzije kontrasta te procjene degeneracije po Pfirrmannu određen je stupanj DD. Postoperativno je učinjena biokemijska (voda, kolagen, glukoza, laktat, glikozaminoglikani, elektroliti) i histopatološka analiza (gustoća i kvaliteta stanica, degeneracija matriksa, fibroza i kalcifikacija, neovaskularizacija) (201). Oštećenje pokrovne ploče kralješka, promjene u difuziji, neovaskularizacija, degeneracija matriksa i fibroza mogu se naći čak i kod minimalnih promjena kuta inklinacije i uklinjenosti. Za biologiju diska jednako su važne kompresivne sile i sile istezanja, a već male promjene kuta opterećenja (kut uklinjenosti kralješka, kut inklinacije kralješka ili koronarna migracija) intervertebralnog segmenta mogu potaknuti DD koja se zamjećuje na konkavnoj i konveksnoj strani intervertebralnog prostora. Također su pokazali da se DD pogoršava kako ti parametri postaju jače izraženi.

Međutim u našoj studiji, u kliničkim uvjetima, nismo uspjeli dokazati povezanost kuta

inklinacije, kuta uklinjenosti niti koronarne migracije s DD pripadajućeg intervertebralnog segmenta. Obzirom na spomenutu studiju zanimljiva je usporedba prosječnih vrijednosti kuta inklinacije  $17,4^\circ$  (u našoj studiji  $4,45^\circ$ ), kuta uklinjenosti  $11,8^\circ$  ( $2,53^\circ$ ) te koronarne migracije  $11,9$  mm ( $12,5$  mm) dok je prosječni kut po Cobbu iznosio  $49,3^\circ$  ( $16,5^\circ$ ). Moguće je, stoga, da je jedan dio objašnjenja upravo u tome što je najveći dio naših bolesnika imao blagi deformitet, s malim vrijednostima kuteva inklinacije i uklinjenosti. Također njihova procjena degeneracije diska nije bila temeljena isključivo na klasifikaciji po Pffirmanu već su promatrali difuziju kontrastnog sredstva u određenom vremenskom periodu, a osim toga uvrstili su i niz biokemijskih i histopatoloških parametara diska.

U našoj studiji nismo mogli raditi nestandardizirane metode MRI uz primjenu kontrasta, prvenstveno iz etičkih razloga, tako da su potrebna daljnja istraživanja u potvrdi gore navedenih činjenica.

## 6.2 Schmorlove hernije

Incidencija SH u našoj studiji bila je 35%. SH smo definirali kao lokalizirano oštećenje pokrovne ploče kralješka koje se jasno utiskuje u pokrovnu ploču, bez obzira na veličinu. Potpuno je razumljiva veća incidencija u studijama koje su proučavale skeletne modele u odnosu na druge koje su koristile MRI ili rendgenske slike. Tako su Dar i sur. promatrali 240 ljudskih skeleta iz muzeja u Clevelandu i našli da je njih 48,3% imalo jednu ili više SH (236). Pffirmann i sur. su izdvojili 100 skeleta gdje su na tomogramima kralješnice analizirali SH i zaključili da je incidencija 58% (237). Jednakom metodom su Hilton i sur. na 50 skeleta koji su uključili distalnu torakalnu i lumbalnu kralješnicu našli visoku incidenciju SH od 76% (238). U svakodnevnom kliničkom radu MRI je najosjetljivija slikovna pretraga koju možemo koristiti u evaluaciji promjena intervertebralnog segmenta, a naši rezultati su u skladu sa studijama koje su koristile MRI. Tako su Stäbler i sur. u retrospektivnoj studiji pregledali 372 ispitanika koji su iz drugih razloga napravili MRI kralješnice i našli incidenciju SH od 38% (239). Williams i sur. su obuhvatili 516 blizanaca ženskog spola kojima su učinili MRI od T9 do L5 kralješka, a njih 30% je imalo jednu ili više SH (240).

Zanimljivo je da incidencija SH ne raste u odrasloj dobi (>20 godina) iz razloga što dehidracija jezgre smanjuje hidrostatski pritisak diska na pokrovnu ploču kralješka. Stoga je pretpostavka da većina SH nastaje tijekom maturacije kralješnice.

Naši rezultati su pokazali najčešću pojavnost SH na donjoj pokrovnoj plohi T11 kralješka što je u skladu sa studijom Williams i sur. gdje je također uočen najveći broj SH upravo na donjoj pokrovnoj plohi T11 kralješka (240). SH koje se najčešće javljaju u distalnim segmentima torakalne kralješnice posebno u djetinjstvu ili adolescenciji mogu pospiješiti raniju pojavu DD, odnosno predstavljati dio fenotipa degenerativne bolesti diska koja uzrokuje bol u kralješnici (238,240). Osim toga uočili smo veću pojavnost SH na donjim pokrovnim ploham torakalnih kralješaka te gornjim pokrovnim ploham lumbalnih

kralješaka. Objašnjenje za to su dali Dar i sur. koji su su iznijeli teoriju o važnosti rane embriogeneze kralješnice (241). Stvaranje trupa kralješka počinje u četvrtom tjednu embriogeneze s nakupljanjem sklerotoma oko notokorda. Svaki sklerotom se sastoji od rijetko raspoređenih stanica kranijalno i gusto formiranih stanica kaudalno. Tijelo kralješka se formira spajanjem sklerotoma, tako da je donji pol kralješka mehanički slabiji u odnosu na gornji, barem u ranim godinama razvoja. Obrnutost pojavnosti u lumbalnoj kralješnici nadalje objašnjavaju s torzijskim pokretima, kao i silama vlaka koje su veće na gornjim pokrovnim ploham lumbalne kralješnice. Kada promatramo pojavnost SH u odnosu na apeks skoliotične krivine nismo uočili porast učestalosti. Kod naših ispitanika apeks skoliotične krivine bio je najčešći na L1/L2 razini, a učestalost SH na toj razini iznosila je svega 22%. Gotovo dvostruko veću učestalost SH, od 39%, smo zamijetili na već prethodno opisanoj razini T11/T12 (slika 10 i 11).

Naša studija je pokazala da ispitanici sa SH imaju tri i pol puta veće izgleda za viši intezitet boli mjeren VAS-om, nego ispitanici bez SH. (OR = 3,55, 95% CI:1,77-7,12,  $p < 0,001$ ). Osim toga ispitanici sa SH imali su četiri puta veće izgleda za postojanje boli mjerene VAS-om, nego ispitanici bez SH. (OR = 4,39, 95% CI:1,66-11,62,  $p < 0,003$ )

Za razliku od intervertebralnog diska gdje je samo vanjski sloj fibroznog prstena inerviran, kod pokrovne ploče kralješka, posebno središnjeg dijela, postoji dobra inervacija živčanim vlaknima. Podražaj u vidu SH može potaknuti senzorne nociceptore na pokrovnoj ploči i dovesti do boli. Isto tako može doći do proliferacije i urastanja živčanih završetaka u mjesto oštećenja ili upalne promjene potaknute oštećenjem uzrokuju bol (230). Williams i sur. na već prethodno spomenutoj velikoj epidemiološkoj studiji nisu potvrdili povezanost SH i boli (240). Takatalo i sur. u studiji koja je obuhvatila 554 ispitanika u dobi od 21 godine, gdje je u analizu bila uključena samo lumbalna kralješnica i povezanost s niskom križoboljom, nisu našli neovisnu povezanost SH s boli, već s DD, pa su zaključili da su SH dio degenerativnog procesa kralješnice (242). Međutim, brojne studije pokazuju upravo suprotno

i u skladu su s našim rezultatima (220,224,243–245). Kjaer i sur. u epidemiološkoj studiji koja je obuhvatila 439 djece u dobi od 13 godina su našli povezanost promjena pokrovne plohe diska, odnosno SH, s križoboljom. Wang i sur. su *post mortem* analizom 136 lumbalnih kralješaka pokazali povezanost promjena pokrovnih ploča i križobolje, a koje su uključile i SH (OR=2,67, 95% CI:1.34-5.31) (245). Nama je zanimljiva studija Buttermanna i Mullina koja je obuhvatila bolesnike sa skoliozom, od toga 60 pedijatrijskih ispitanika (30 sa skoliozom, 30 u kontrolnoj skupini), gdje su pokazali izrazitu povezanost SH i boli u skupini ispitanika koja je imala deformitet kralješnice (224).

Obzirom na neujednačenost materijala i metoda u prethodnim studijama, nije do kraja jasna povezanost SH i DD tako da uloga SH u patogenezi nastanka DD ostaje nerazjašnjena (237,238,240,246).

Kada se naruši cjelovitost pokrovne ploče kralješka nastupa nekoliko patoloških zbivanja koja mogu dovesti do DD. Nedavno je objavljena teorija o dva različita fenotipa DD (247). Kod tipa A primarno je oštećenje pokrovne ploče kralješka uslijed čega dolazi do lamelarnih rascjepa anulusa i prolapsa anulusa u jezgru diska. Jezgra diska zbog porasta tlaka vertikalno se utiskuje u oštećenu pokrovnu ploču što može objasniti nastanak SH. Takav tip DD je češći u torakalnoj i proksimalnim segmentima lumbalne kralješnice. Oštećenje pokrovne ploče može nastati zbog mehaničkog opterećenja ili kongenitalne slabosti tkiva. Odgovor tkiva na poremećaj strukture je lučenje medijatora upale koji dalje oštećuju tkivo i u već prethodno opisanim interakcijama uzrokuju bol. Osim toga, oštećenje pokrovne plohe mijenja prijenos kompresivnog opterećenja diska koje dalje može inhibirati stanični metabolizam i uzrokovati daljnje propadanje diska.

Naše istraživanje je pokazalo statistički značajnu i izrazitu povezanost SH i DD klasifikacijom prema Pfirrmannu. Povezanost je jača kada je stupanj DD veći, a to posebno vrijedi za torakalnu kralješnicu. U skladu s našim zapažanjima je i studija Mok i sur. koji su na populaciji 2449 Kineza analizirali lumbalnu kralješnicu i našli jaku povezanost SH i DD uz



linearni rast SH obzirom na porast stupnja DD (246). Najveća povezanost DD i SH bila je u gornjem lumbalnom segmentu L1/L2. Iako nisu našli povezanost s boli Williams i sur. su pokazali češću pojavnost SH kod degenerativnih promjena lumbalne kralješnice (240). Nadalje povezanost SH i DD pokazali su i Wang i sur. te posebno naglasili važnost cjelovitosti pokrovne ploče kralješka u očuvanju integriteta diska (245). Nama najzanimljivija studija je Takatala i sur. gdje su ispitanici bila upravo djeca, a gdje je potvrđena veza između degenerativnih promjena u kralješnici i SH (242).

Zaključno možemo reći da veći intezitet i veća pojavnost boli kod ispitanika sa SH kao i povezanost SH i DD govori u prilog važnosti pokrovne ploče kralješka u patofiziološkim promjenama koje zahvaćaju disk i uzrokuju degenerativnu bolest diska.

### 6.3 Funkcionalni status i kvaliteta života

SRS-22r upitnik kvalitete života je jednostavan i valjan. Vrlo lako se može ispitati u svakodnevnom kliničkom radu i daje dobar uvid u kvalitetu života bolesnika s AIS (199,248). Većina studija je koristila upitnik u procjeni kvalitete života nakon provedenog operativnog liječenja (208,249–252). Istraživanja su provedena i kod zdravih adolescenata u svrhu etabliranja normativnih vrijednosti, a dokazan je utjecaj demografskih čimbenika, odnosno utjecaj rase, spola, dobi i socioekonomskog statusa na pojedine domene i na ukupni rezultat upitnika (253,254).

U našoj studiji utvrdili smo statistički značajnu povezanost ženskog spola sa slabijom kvalitetom života mjerenom SRS-22r upitnikom. Srednje vrijednosti SRS-22r za ispitanike ženskog spola bile su 3,9 a kod muških ispitanika iznosile su 4,2. Budući da većina naših ispitanika ima blagi deformitet s prosječnim vrijednostima kuta po Cobbu od  $16,5^\circ$  bilo je za očekivati da naše vrijednosti postignute na SRS-22r upitniku budu usporedive s populacijom zdravih adolescenata. Tako su Verma i sur. imali gotovo identične rezultate na skupini od 450 zdravih adolescenata, gdje su pokazali da muški spol (4,2 *versus* 4,0) postiže nešto bolje rezultate na SRS-22r ljestvici (253). Potom su Daubs i sur. na 3052 zdrava ispitanika također potvrdili bolje rezultate za muški spol, i to prvenstveno u domeni mentalnog zdravlja, ali su po prvi puta zabilježene i razlike obzirom na dob ispitanika. Rezultati postignuti na SRS-22r upitniku se smanjuju kako raste dob ispitanika od desete prema devetnaestoj godini života (254).

U našem ispitivanju također našli statistički značajnu negativnu povezanost dobi i rezultata na SRS-22r upitniku, odnosno naši stariji ispitanici postizali su lošije rezultate na upitniku. Osim dobi našli smo i povezanost menarhe sa slabijom kvalitetom života mjerenoj SRS-22r upitnikom, odnosno bolesnice koje su imale menarhu, postizale su slabije rezultate. Treba napomenuti da je pubertet razdoblje života obilježeno velikim promjenama, gdje osim

psihološkog i mentalnog razvoja nastupaju i fizičke promjene te se mijenja spoznaja vlastitog tijela tako da mogu biti prisutne poteškoće u kognitivnom procesuiranju takvih promjena što jednim dijelom može objasniti gore navedene rezultate.

Mi nismo uspjeli pokazati povezanost SRS-22r upitnika i veličine krivulje po Cobbu kao neke druge studije (199,255,256). Opet jedan od razloga koji se nameće je blagi deformitet (prosječna vrijednost kuta po Cobbu od  $16,5^\circ$ ) kralješnice kod većine naših ispitanika. Asher i sur. su našli statistički značajno lošije rezultate na SRS-22r upitniku samo u skupni koja je imala deformitet po Cobbu prosječnih vrijednosti  $61^\circ$  (199). Watanabe i sur. su obuhvatili 166 adolescenata u Japanu i našli slabiju kvalitetu života ispitanika u usporedbi sa zdravom populacijom, ali samo u slučaju težih deformiteta, odnosno kada kut po Cobbu prelazi  $40^\circ$  (255). Isto tako su Parent i sur. pokazali nagli pad u vrijednostima SRS-22r upitnika kada veličina deformiteta mjerenog kutem po Cobbu prelazi  $45^\circ$  (256).

ODI je također pokazao minimalna odstupanja, prosječne vrijednosti 6,7 (0,0-17,7) koja se mogu vidjeti i kod zdrave populacije (198). Kada gledamo bolesnike s AIS i druge studije su dobile vrijednosti ODI u skladu s našim, odnosno u smislu minimalnih odstupanja. Pratt i sur. su na skupini od 39 bolesnika s prosječnim kutem po Cobbu od  $56^\circ$  dobili nešto više vrijednosti ODI od 9,2% (210). Blago odstupanje u vrijednostima ODI zabilježili su Buttermann i Mullin na 30 AIS bolesnika što je sukladno našim rezultatima (224).

U našoj studiji ispitanice ženskog spola imale su 3,3 puta veće izgleda za lošiji funkcionalni status nego ispitanici muškog spola. Već prije su zapažene više vrijednosti rezultata ODI kod ispitanika ženskog spola, ali druge studije to nisu potvrdile tako da nema jasnih stavova (198). Također u velikoj kohortnoj AIS studiji Ste-Justin prosječna vrijednost ODI je bila 13,8%, a razlika u vrijednostima ODI kod bolesnika s AIS u odnosu na kontrolnu skupinu bila je minimalna. Ispitanice ženskog spola imale su nešto veće vrijednosti ODI (196).

Nismo našli povezanost funkcionalnog statusa mjerenog ODI, kao ni SRS-22r upitnika

s morfološkim karakteristikama, prvenstveno degenerativnim promjenama što je u skladu s prijašnjom studijom koja je obuhvatila AIS bolesnike (224).

## 6.4 Značenje dobivenih rezultata

Idiopatska skolioza je najčešći deformitet kralješnice u adolescentnoj dobi. Povezanost AIS i bolova u kralješnici na temelju znanstvenih dokaza nije jasna.

U našoj studiji pokazali smo visoku incidenciju boli kod bolesnika s AIS unatoč blagom deformitetu kralješnice.

Nismo uspjeli pokazati da je DD uzrok bolova u kralješnici kod bolesnika s AIS, ali smo pokazali da intervertebralni disk može biti jedan od čimbenika koji uzrokuju križobolju kod AIS. Svakako treba imati na umu da sama prisutnost DD, osobito ako je niskog stupnja, nije dovoljna u potvrdi diskogene etiologije boli. Zanimljivo je da smo pokazali povezanost SH s bolnom kralješnicom, ispitanici sa SH imali su viši intezitet boli kao i veće izgleda za postojanje boli u odnosu na ispitanike bez SH. U našoj studiji pojavnost SH iznosila je 35%, a najveća učestalost bila je na donjim segmentima torakalne kralješnice. Također smo ustanovili izrazitu povezanost SH i DD, posebno kada je DD visokog stupnja i kada su zahvaćeni torakalni kralješci. Sve to govori u prilog važnosti pokrovne ploče kralješka u patofiziološkim promjenama koje uzrokuju degenerativnu bolest diska.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi blage skolioze ne zahtijevaju specijalističke preglede i dodatnu medicinsku skrb. Obzirom na visoku incidenciju bolova u bolesnika sa AIS i već poznatu činjenicu da je dugotrajna križbolja kod djece prediktor bolova u odrasloj dobi, smatramo da je potreban aktivniji pristup u otkrivanju upravo takvih blagih skolioza.

Naša pretpostavka jest da bi redovita tjelesna aktivnost ili ciljani program edukacije medicinskih vježbi pomogao u prevenciji bolova kako u adolescenciji tako i u kasnijoj životnoj dobi. Potrebna su daljnja istraživanja koja bi dala odgovor koji bi pristup u liječenju bolne kralješnice kod AIS bio najbolji, kao i način otkrivanja blagih oblika AIS.

## 6.5 Ograničenja istraživanja

Istraživanje je provedeno u samo jednom centru pa je rezultate nemoguće pouzdano generalizirati na cijelu populaciju bolesnika s AIS u Republici Hrvatskoj. Za ispravljanje ovog izvora sustavne pogreške nužna su nova istraživanja u više centara.

Uzorak bolesnika obzirom na udjele muških i ženskih ispitanika smatramo reprezentativnim obzirom na dijagnozu AIS, ali je apsolutna veličina uzorka iz populacije bolesnika muškog spola bila nedovoljna. Zato je statistička snaga naših analiza razmjene važnosti spola nedovoljno velika. To znači da je u našim analizama spolnih razlika povećan rizik od pogreške tipa II ( $\beta$ ). Ovo posebice vrijedi u slučaju analize povezanosti inteziteta boli i postojanja boli mjerenog VAS-om.

Metrijska slabost našeg istraživanja proizlazi iz subjektivnosti VAS boli te Pfirmmannove klasifikacije stadija DD. Na žalost u oba se slučaja radi o standardnim mjerama za koje ne postoje dovoljno dobre zamjene.

Najveće ograničenje naše studije jest presječno istraživanje što nam je onemogućilo bilo kakvo zaključivanje na eventualne kauzalne odnose. To se posebno odnosi na MRI kralješnice, nemogućnost praćenja u vremenskim intervalima povezanost DD potvrđene MRI i prisutnih simptoma. Budući da se bolovi javljaju u ranom adolescentom periodu, trebalo bi uključiti ispitanike u ranoj životnoj fazi i jednom godišnje učiniti MRI da se vidi prirodna progresija degenerativnih promjena i njena povezanost sa simptomima.

Prigovor studiji može biti i veliki raspon dobi uključenih ispitanika, od desete godine do završetka skeletnog rasta tako da nismo mogli minimalizirati utjecaj dobi na pojavu DD koja nastupa starenjem tkiva.

## 7 ZAKLJUČCI

1. Incidencija boli kod AIS je 68,3%, a najveći broj ispitanika je imao blagu bol.
2. Postoji statistički značajna pozitivna povezanost između inteziteta boli mjenog VAS-om i menarhe, tjelesne težine, indeksa tjelesne mase i torzije kralješka po Nash Moe.
3. Nismo našli povezanost boli s veličinom deformiteta, tipom skolioze niti spolom.
4. Pokazali smo statistički značajnu pozitivnu povezanost s pojavom boli, ali samo kod visokog IV stupnja DD lumbalnih kralješaka, klasifikacijom po Pfirrmannu.
5. Nismo našli povezanost kuta uklinjenosti diska, kuta inklinacije diska niti koronarne migracije s DD.
6. Incidencija SH je 35%. Ispitanici sa SH imaju 3,5 puta veće izgleda za viši intezitet boli mjenog VAS-om te 4 puta veće izgleda za postojanje boli mjerene VAS-om nego ispitanici bez SH.
7. SH su statistički značajno i izrazito pozitivno povezane s DD klasificiranom po Pfirrmannu, a povezanost je izraženija kod većeg stupnja DD.
8. Postoji neovisna povezanost ženskog spola sa slabijim funkcionalnim statusom mjenim ODI te s kvalitetom života mjenom SRS-22r upitnikom.

## 8 SAŽETAK

Skolioza je najčešći deformitet kralješnice, a učestalost bolova u kralješnici kod AIS kreće se od 32%-85%. Iako se smatra da AIS može biti uzrokom boli u kralješnici, ta povezanost obzirom na znanstvene dokaze nije posve jasna.

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je utvrditi povezanost morfoloških promjena intervertebralnog segmenta analiziranih MRI u bolesnika s AIS i boli te utjecaj na funkcionalni status i kvalitetu života.

**Metode:** U istraživanje je uključeno 120 bolesnika kojima je temeljem radiološke obrade postavljena dijagnoza AIS. Učinjena je MRI (1,5-T) torakalne i lumbalne kralješnice, utvrđena je prisutnost SH, a stupanj DD klasificiran je po Pfirrmannu. Bolesnici su ispunili VAS, ODI i upitnik SRS-22r.

**Rezultati:** Incidencija boli u bolesnika s AIS je 68,3%, a najveći broj ispitanika je imao blagu bol. Uočena je statistički značajna povezanost DD lumbalne kralješnice s pojavom boli, ali samo kod visokog četvrtog stupnja DD klasifikacijom po Pfirrmannu. Incidencija SH bila je 35%, a ispitanici sa SH imali su 4 puta veće izgleda za bol i 3,5 puta viši intezitet boli mjeren VAS-om. Osim toga nađena je izrazita povezanost SH i DD klasifikacijom po Pfirrmannu posebno kada je DD visokog stupnja. Postoji neovisna povezanost ženskog spola sa slabijim funkcionalnim statusom mjerenim ODI te s kvalitetom života mjerenom upitnikom SRS-22r.

**Zaključak:** morfološke promjene intervertebralnog diska u prvom redu SH i DD mogu biti čimbenici koji uzrokuju križobolju kod AIS. Svakako treba imati na umu da prisutnost DD posebno ako je niskog stupnja nije dovoljna u potvrdi etiologije boli. Također smo ustanovili izrazitu povezanost SH i DD, posebno kada je DD visokog stupnja te značajno viši intezitet boli na VAS. Povezanost SH i DD govori u prilog važnosti pokrovne ploče kralješka u patofiziološkim promjenama intervertebralnog segmenta koje vode razvoju degenerativne



bolesti diska.

**Ključne riječi:** adolescentna idiopatska skolioza, križobolja, degeneracija diska, Schmorlove hernije, magnetska rezonancija.

## 9 ABSTRACT

Scoliosis is the most common deformity of the spine, and the incidence of back pain in AIS ranges from 32% - 85%. Although it is considered that AIS can cause pain in the spine, this connection with regard to the scientific evidence is not entirely clear.

**Aim:** The aim of this study was to determine the relationship of morphological changes of intervertebral segments analyzed by MRI in patients with AIS and pain, and also its impact on patients functional status and quality of life.

**Method:** The study included 120 patients diagnosed with AIS based on radiographic examination. Patients underwent MRI (1.5-T) of the thoracic and lumbar spine. SN were detected, and the degree of disc degeneration was classified using the Pfirrmann grading system. Patients filled out VAS, the ODI for back pain and questionnaire SRS-22r.

**Results:** The incidence of pain in AIS is 68.3%, and the largest number of participants experienced mild pain. Statistically significant association of DD in lumbar spine with the occurrence of pain was shown, but only at the fourth degree of DD according to Pfirrmann classification. The incidence of SN were 35%. Patients with SN were 4 times more likely to have pain, and 3,5 times higher intensity of pain scaled according to VAS. In addition, a distinct correlation with DD classified according to Pfirrmann that is more pronounced at high-grade DD was found. There is an independent connection of the female sex with poorer functional status, measured by the ODI, and quality of life, measured by the questionnaire SRS-22r.

**Conclusion:** Morphological changes of the intervertebral disc like SN and DD can be

one of the factors that cause back pain in AIS. It should be remembered that the presence of DD, especially if it is low-grade, is not enough to confirm the etiology of pain. We also found a distinct correlation of SN and high-grade DD, and a significantly higher intensity of pain in patients with SN. The association between SN and DD may stress the importance of the endplate on the pathogenesis of the degenerative changes in the intervertebral disc.

**Key words:** adolescent idiopathic scoliosis, back pain, disc degeneration, Schmorl's nodes, magnetic resonance imaging.

## 10 POPIS LITERATURE

1. Lonstein JE. Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet* 1994;344(8934):1407–12.
2. Weinstein SL, Dolan L, Cheng JCY, Danielsson A, Morcuende J. Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet* 2008;371(9623):1527–37.
3. Rogala EJ, Drummond DS, Gurr J. Scoliosis: incidence and natural history. A prospective epidemiological study. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60(2):173–6.
4. Antičević D. Skolioze i adolescencija Scoliosis and Adolescence. *Medicus* 2010;19(1):51–60.
5. Altaf F, Gibson A, Dannawi Z, Noordeen H. Adolescent idiopathic scoliosis. *BMJ* 2013;346:f2508.
6. Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis. A family survey. *J Bone Joint Surg* 1968;50(1):24–30.
7. Riseborough EJ, Wynne-Davies R. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55(5):974–82.
8. Kesling KL, Reinker KA. Scoliosis in twins. A meta-analysis of the literature and report of six cases. *Spine* 1997;22(17):2009–14.
9. Andersen MO, Thomsen K, Kyvik KO. Adolescent idiopathic scoliosis in twins: a population-based survey. *Spine* 2007;32(8):927–30.
10. Grauers A, Rahman I, Gerdhem P. Heritability of scoliosis. *Eur Spine J* 2012;21(6):1069–74.
11. Justice CM, Miller NH, Marosy B, Zhang J, Wilson AF. Familial idiopathic scoliosis: evidence of an X-linked susceptibility locus. *Spine* 2003;28(6):589–94.
12. Wang WJ, Yeung HY, Chu WC-W, Tang NL-S, Lee KM, Qiu Y i sur. Top theories for the etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 2011;31(1 Suppl):S14-27.
13. Cheng JCY, Tang NLS, Yeung H-Y, Miller N. Genetic association of complex traits:

- using idiopathic scoliosis as an example. *Clin Orthop Relat Res* 2007;462:38–44.
14. Qiu XS, Tang NLS, Yeung HY, Lee K-M, Hung VWY, Ng BKW i sur. Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the occurrence of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2007;32(16):1748–53.
  15. Yim AP-Y, Yeung H-Y, Sun G, Lee K-M, Ng T-B, Lam T-P i sur. Abnormal Skeletal Growth in Adolescent Idiopathic Scoliosis Is Associated with Abnormal Quantitative Expression of Melatonin Receptor, MT2. *Int J Mol Sci* 2013;14(3):6345–58.
  16. Gao X, Gordon D, Zhang D, Browne R, Helms C, Gillum J i sur. CHD7 gene polymorphisms are associated with susceptibility to idiopathic scoliosis. *Am J Hum Gene* 2007;80(5):957–65.
  17. Wang H, Wu Z, Zhuang Q, Fei Q, Zhang J, Liu Y i sur. Association study of tryptophan hydroxylase 1 and arylalkylamine N-acetyltransferase polymorphisms with adolescent idiopathic scoliosis in Han Chinese. *Spine* 2008;33(20):2199–203.
  18. Zhao D, Qiu G, Wang Y, Zhang J, Shen J, Wu Z i sur. Association of calmodulin1 gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Orthop Surg* 2009;1(1):58–65.
  19. Chen Z, Tang NLS, Cao X, Qiao D, Yi L, Cheng JCY i sur. Promoter polymorphism of matrilin-1 gene predisposes to adolescent idiopathic scoliosis in a Chinese population. *Eur J Hum Genet* 2009;17(4):525–32.
  20. Montanaro L, Parisini P, Greggi T, Di Silvestre M, Campoccia D, Rizzi S i sur. Evidence of a linkage between matrilin-1 gene (MATN1) and idiopathic scoliosis. *Scoliosis* 2006;1:21.
  21. Inoue M, Minami S, Nakata Y, Kitahara H, Otsuka Y, Isobe K i sur. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and curve severity of idiopathic scoliosis. *Spine* 2002;27(21):2357–62.
  22. Zhang H-Q, Lu S-J, Tang M-X, Chen L-Q, Liu S-H, Guo C-F i sur. Association of

- estrogen receptor beta gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2009;34(8):760–4.
23. Aulisa L, Papaleo P, Pola E, Angelini F, Aulisa AG, Tamburrelli FC i sur. Association between IL-6 and MMP-3 gene polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study. *Spine* 2007;32(24):2700–2.
  24. Bashiardes S, Veile R, Allen M, Wise CA, Dobbs M, Morcuende JA i sur. SNTG1, the gene encoding gamma1-syntrophin: a candidate gene for idiopathic scoliosis. *Hum Genet* 2004;115(1):81–9.
  25. Buchan JG, Alvarado DM, Haller GE, Cruchaga C, Harms MB, Zhang T i sur. Rare variants in FBN1 and FBN2 are associated with severe adolescent idiopathic scoliosis. *Hum Mol Genet* 2014;23(19):5271–82.
  26. Ogilvie JW, Braun J, Argyle V, Nelson L, Meade M, Ward K. The search for idiopathic scoliosis genes. *Spine* 2006;31(6):679–81.
  27. Wise CA, Barnes R, Gillum J, Herring JA, Bowcock AM, Lovett M. Localization of susceptibility to familial idiopathic scoliosis. *Spine* 2000;25(18):2372–80.
  28. Salehi LB, Mangino M, De Serio S, De Cicco D, Capon F, Semprini S i sur. Assignment of a locus for autosomal dominant idiopathic scoliosis (IS) to human chromosome 17p11. *Hum Genet* 2002;111(4–5):401–4.
  29. Chan V, Fong GCY, Luk KDK, Yip B, Lee M-K, Wong M-S i sur. A genetic locus for adolescent idiopathic scoliosis linked to chromosome 19p13.3. *Am J Hum Genet* 2002;71(2):401–6.
  30. Miller NH, Justice CM, Marosy B, Doheny KF, Pugh E, Zhang J i sur. Identification of candidate regions for familial idiopathic scoliosis. *Spine* 2005;30(10):1181–7.
  31. Miller NH, Marosy B, Justice CM, Novak SM, Tang EY, Boyce P i sur. Linkage analysis of genetic loci for kyphoscoliosis on chromosomes 5p13, 13q13.3, and 13q32. *Am J Med Genet A* 2006;140(10):1059–68.

32. Alden KJ, Marosy B, Nzegwu N, Justice CM, Wilson AF, Miller NH. Idiopathic scoliosis: identification of candidate regions on chromosome 19p13. *Spine* 2006;31(16):1815–9.
33. Clough M, Justice CM, Marosy B, Miller NH. Males with familial idiopathic scoliosis: a distinct phenotypic subgroup. *Spine* 2010;35(2):162–8.
34. Marosy B, Justice CM, Vu C, Zorn A, Nzegwu N, Wilson AF i sur. Identification of susceptibility loci for scoliosis in FIS families with triple curves. *Am J Med Genet Part A* 2010;152(4):846–55.
35. Takahashi Y, Kou I, Takahashi A, Johnson TA, Kono K, Kawakami N i sur. A genome-wide association study identifies common variants near LBX1 associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Genet* 2011;43(12):1237–40.
36. Londono D, Kou I, Johnson TA, Sharma S, Ogura Y, Tsunoda T i sur. A meta-analysis identifies adolescent idiopathic scoliosis association with LBX1 locus in multiple ethnic groups. *J Med Genet* 2014;51(6):401–6.
37. Chettier R, Nelson L, Ogilvie JW, Albertsen HM, Ward K. Haplotypes at LBX1 have distinct inheritance patterns with opposite effects in adolescent idiopathic scoliosis. *PLoS One* 2015;10(2):1–11.
38. Styne DM. The regulation of pubertal growth. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):22–6.
39. Sanders JO, Browne RH, Cooney TE, Finegold DN, McConnell SJ, Margraf SA. Correlates of the peak height velocity in girls with idiopathic scoliosis. *Spine* 2006;31(20):2289–95.
40. Yang Y, Wu Z, Zhao T, Wang H, Zhao D, Zhang J i sur. Adolescent idiopathic scoliosis and the single-nucleotide polymorphism of the growth hormone receptor and IGF-1 genes. *Orthopedics* 2009;32(6):411.
41. Takahashi Y, Matsumoto M, Karasugi T, Watanabe K, Chiba K, Kawakami N i sur. Lack of association between adolescent idiopathic scoliosis and previously reported

- single nucleotide polymorphisms in MATN1, MTNR1B, TPH1, and IGF1 in a Japanese population. *J Orthop Res* 2011;29(7):1055–8.
42. Leboeuf D, Letellier K, Alos N, Edery P, Moldovan F. Do estrogens impact adolescent idiopathic scoliosis? *Trends Endocrinol Metab* 2009;20(4):147–52.
  43. Kulis A, Goździalska A, Drąg J, Jaśkiewicz J, Knapik-Czajka M, Lipik E i sur. Participation of sex hormones in multifactorial pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop* 2015;39(6):1227–36.
  44. Esposito T, Uccello R, Caliendo R, Di Martino GF, Gironi Carnevale UA, Cuomo S i sur. Estrogen receptor polymorphism, estrogen content and idiopathic scoliosis in human: a possible genetic linkage. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;116(1–2):56–60.
  45. Letellier K, Azeddine B, Parent S, Labelle H, Rompré PH, Moreau A i sur. Estrogen cross-talk with the melatonin signaling pathway in human osteoblasts derived from adolescent idiopathic scoliosis patients. *J Pineal Res* 2008;45(4):383–93.
  46. Chen S, Zhao L, Roffey DM, Phan P, Wai EK. Association between the ESR1 -351A>G single nucleotide polymorphism (rs9340799) and adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2014;23(12):2586–93.
  47. Grivas TB, Savvidou OD. Melatonin the “light of night” in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis* 2007;2:6.
  48. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. Role of melatonin deficiency in the development of scoliosis in pinealectomised chickens. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(1):134–8.
  49. Machida M, Dubousset J, Imamura Y, Miyashita Y, Yamada T, Kimura J. Melatonin. A possible role in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1996;21:1147–52.
  50. Cheung KM, Wang T, Poon AM, Carl A, Tranmer B, Hu Y i sur. The effect of pinealectomy on scoliosis development in young nonhuman primates. *Spine*

- 2005;30(18):2009–13.
51. Cheung KMC, Wang T, Qiu GX, Luk KDK. Recent advances in the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Int Orthop* 2008;32(6):729–34.
  52. Murata J, Sawamura Y, Ikeda J, Hashimoto S, Honma K. Twenty-four hour rhythm of melatonin in patients with a history of pineal and/or hypothalamo-neurohypophyseal germinoma. *J Pineal Res* 1998;25(3):159–66.
  53. Day GA, McPhee IB, Tuffley J, Tomlinson F, Chaseling R, Kellie S i sur. Idiopathic scoliosis and pineal lesions in Australian children. *J Orthop Surg* 2007;15(3):327–33.
  54. Hilibrand AS, Blakemore LC, Loder RT, Greenfield ML, Farley FA, Hensinger RN i sur. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1996;21(10):1140–6.
  55. Bagnall KM, Raso VJ, Hill DL, Moreau M, Mahood JK, Jiang H i sur. Melatonin levels in idiopathic scoliosis. Diurnal and nocturnal serum melatonin levels in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1996;21(17):1974–8.
  56. Fagan AB, Kennaway DJ, Sutherland AD. Total 24-hour melatonin secretion in adolescent idiopathic scoliosis. A case-control study. *Spine* 1998;23(1):41–6.
  57. Brodner W, Krepler P, Nicolakis M, Langer M, Kaider A, Lack W i sur. Melatonin and adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg* 2000;82-B:399-403.
  58. Machida M, Dubousset J, Yamada T, Kimura J. Serum melatonin levels in adolescent idiopathic scoliosis prediction and prevention for curve progression--a prospective study. *J Pineal Res* 2009;46(3):344–8.
  59. Girardo M, Bettini N, Dema E, Cervellati S. The role of melatonin in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). *Eur Spine J* 2011;20(SUPPL. 1):68–74.
  60. Morcuende JA, Minhas R, Dolan L, Stevens J, Beck J, Wang K i sur. Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2003;28(17):2025–8.



61. Qiu X-S, Tang NLS, Yeung H-Y, Cheng JCY, Qiu Y. Lack of association between the promoter polymorphism of the MTNR1A gene and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2008;33(20):2204–7.
62. Nelson LM, Ward K, Ogilvie JW. Genetic variants in melatonin synthesis and signaling pathway are not associated with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2011;36(1):37–40.
63. Mórocz M, Czibula A, Grózer ZB, Szécsényi A, Almos PZ, Raskó I i sur. Association study of BMP4, IL6, Leptin, MMP3, and MTNR1B gene promoter polymorphisms and adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2011;36(2):E123-30.
64. Moreau A, Wang DS, Forget S, Azeddine B, Angeloni D, Fraschini F i sur. Melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2004;29(16):1772–81.
65. Azeddine B, Letellier K, Wang DS, Moldovan F, Moreau A. Molecular determinants of melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis. *Clin Orthop Relat Res* 2007;462:45–52.
66. Kindsfater K, Lowe T, Lawellin D, Weinstein D, Akmakjian J. Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(8):1186–92.
67. Lowe T, Lawellin D, Smith D, Price C, Haher T, Merola A i sur. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis: do the levels correlate with curve progression and severity? *Spine* 2002;27(7):768–75.
68. Lowe TG, Burwell RG, Dangerfield PH. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis (AIS): Can they predict curve progression and severity? Summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Eur Spine J* 2004;13(3):257–65.
69. Acaroglu E, Akel I, Alanay A, Yazici M, Marcucio R. Comparison of the melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets of patients with or without adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2009;34(18):E659-63.

70. Burwell RG, Dangerfield PH, Freeman BJC. Concepts on the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. Bone growth and mass, vertebral column, spinal cord, brain, skull, extra-spinal left-right skeletal length asymmetries, disproportions and molecular pathogenesis. *Stud Health Technol Inform* 2008;135:3–52.
71. Zhang Y, Gu Z, Qiu G. The association study of calmodulin 1 gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Biomed Res Int* 2014;2014:168106.
72. Hung VWY, Qin L, Cheung CSK, Lam TP, Ng BKW, Tse YK i sur. Osteopenia: a new prognostic factor of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:2709–16.
73. Burner WL, Badger VM, Sherman FC. Osteoporosis and acquired back deformities. *J Pediatr Orthop* 1982;2(4):383–5.
74. Cheng JC, Guo X. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A primary problem or secondary to the spinal deformity? *Spine* 1997;22(15):1716–21.
75. Cheng JC, Guo X, Sher AH. Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A longitudinal follow up study. *Spine* 1999;24(12):1218–22.
76. Lee WTK, Cheung CSK, Tse YK, Guo X, Qin L, Lam TP i sur. Association of osteopenia with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 919 girls. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1924–32.
77. Cheng JC, Tang SP, Guo X, Chan CW, Qin L. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis: a histomorphometric study. *Spine* 2001;26(3):E19-23.
78. Lam TP, Hung VWY, Yeung HY, Tse YK, Chu WCW, Ng BKW i sur. Abnormal bone quality in adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study on 635 subjects and 269 normal controls with bone densitometry and quantitative ultrasound. *Spine* 2011 ;36(15):1211–7.
79. Yu W, Chan K, Yu, Fiona WP, Yeung H-Y, Ng BKW, Lee K-M i sur. Abnormal bone

- quality versus low bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study with in vivo high resolution peripheral quantitative computed tomography. *Spine J* 2013;13:1493–9.
80. Cheung CSK, Lee WTK, Tse YK, Lee KM, Guo X, Qin L i sur. Generalized osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis--association with abnormal pubertal growth, bone turnover, and calcium intake? *Spine* 2006;31(3):330–8.
81. Lam TP, Hung VWY, Yeung HY, Chu WCW, Ng BKW, Lee KM i sur. Quantitative ultrasound for predicting curve progression in adolescent idiopathic scoliosis: a prospective cohort study of 294 cases followed-up beyond skeletal maturity. *Ultrasound Med Biol* 2013;39(3):381–7.
82. Lee WTK, Cheung CSK, Tse YK, Guo X, Qin L, Ho SC i sur. Generalized low bone mass of girls with adolescent idiopathic scoliosis is related to inadequate calcium intake and weight bearing physical activity in peripubertal period. *Osteoporos Int* 2005;16(9):1024–35.
83. Lee JS, Suh KT, Eun IS. Polymorphism in interleukin-6 gene is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(8):1118–22.
84. Liu Z, Tang NLS, Cao X-B, Liu W-J, Qiu X-S, Cheng JCY i sur. Lack of association between the promoter polymorphisms of MMP-3 and IL-6 genes and adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study in a Chinese Han population. *Spine* 2010;35(18):1701–5.
85. Qiu Y, Sun X, Qiu X, Li W, Zhu Z, Zhu F i sur. Decreased circulating leptin level and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2007;32(24):2703–10.
86. Liu Z, Tam EMS, Sun G-Q, Lam T-P, Zhu Z-Z, Sun X i sur. Abnormal Leptin Bioavailability in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine* 2012;37(7):599–604.

87. Burwell RG, Aujla RK, Grevitt MP, Dangerfield PH, Moulton A, Randell TL i sur. Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls - a double neuro-osseous theory involving disharmony between two nervous systems, somatic and autonomic expressed in the spine and trunk: possible dependency on sympathetic nervous system and hormon. *Scoliosis* 2009;4:24.
88. Lowe TG, Edgar M, Margulies JY, Miller NH, Raso VJ, Reinker KA i sur. Etiology of idiopathic scoliosis: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82–A(8):1157–68.
89. Chu WCW, Man GCW, Lam WWM, Yeung BHY, Chau W-W, Ng BKW i sur. A detailed morphologic and functional magnetic resonance imaging study of the craniocervical junction in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2007;32(15):1667–74.
90. Veldhuizen AG, Wever DJ, Webb PJ. The aetiology of idiopathic scoliosis: biomechanical and neuromuscular factors. *Eur Spine J* 2000;9(3):178–84.
91. Shi L, Wang D, Chu WC, Burwell RG, Freeman BJ, Heng PA i sur. Volume-based morphometry of brain MR images in adolescent idiopathic scoliosis and healthy control subjects. *Am J Neuroradiol* 2009;30(7):1302–7.
92. Shi L, Wang D, Chu WCW, Burwell GR, Wong TT, Heng PA i sur. Automatic MRI segmentation and morphoanatomy analysis of the vestibular system in adolescent idiopathic scoliosis. *Neuroimage* 2011;54(SUPPL. 1):S180–8.
93. Liu T, Chu WCW, Young G, Li K, Yeung BHY, Guo L i sur. MR analysis of regional brain volume in adolescent idiopathic scoliosis: neurological manifestation of a systemic disease. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(4):732–6.
94. Shi L, Wang D, Hui SCN, Tong MCF, Cheng JCY, Chu WCW. Volumetric changes in cerebellar regions in adolescent idiopathic scoliosis compared with healthy controls. *Spine J* 2013;13(12):1904–11.
95. Beaulieu M, Toulotte C, Gatto L, Rivard CH, Teasdale N, Simoneau M i sur. Postural

- imbalance in non-treated adolescent idiopathic scoliosis at different periods of progression. *Eur Spine J* 2009;18(1):38–44.
96. Cheng JC, Guo X, Sher AH. Posterior tibial nerve somatosensory cortical evoked potentials in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1998;23(3):332–7.
  97. Cheng JC, Guo X, Sher AH, Chan YL, Metreweli C. Correlation between curve severity, somatosensory evoked potentials, and magnetic resonance imaging in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 1999;24(16):1679–84.
  98. Guo X, Chau WW, Hui-Chan CWY, Cheung CSK, Tsang WWN, Cheng JCY. Balance control in adolescents with idiopathic scoliosis and disturbed somatosensory function. *Spine* 2006;31(14):E437–40.
  99. Lao MLM, Chow DHK, Guo X, Cheng JCY, Holmes AD. Impaired dynamic balance control in adolescents with idiopathic scoliosis and abnormal somatosensory evoked potentials. *J Pediatr Orthop* 2008;28(8):846–9.
  100. Wiener-Vacher SR, Mazda K. Asymmetric otolith vestibulo-ocular responses in children with idiopathic scoliosis. *J Pediatr* 1998;132(6):1028–32.
  101. Simoneau M, Lamothe V, Hutin E, Mercier P, Teasdale N, Blouin J. Evidence for cognitive vestibular integration impairment in idiopathic scoliosis patients. *BMC Neurosci* 2009;10:102.
  102. Veldhuizen AG, Wever DJ, Webb PJ. The aetiology of idiopathic scoliosis: biomechanical and neuromuscular factors. *Eur Spine J* 2000;9(3):178–84.
  103. Siu King Cheung C, Tak Keung Lee W, Kit Tse Y, Ping Tang S, Man Lee K, Guo X i sur. Abnormal peri-pubertal anthropometric measurements and growth pattern in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 598 patients. *Spine* 2003;28(18):2152–7.
  104. Wang WJ, Hung VWY, Lam TP, Ng BKW, Qin L, Lee KM i sur. The association of disproportionate skeletal growth and abnormal radius dimension ratio with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 2010;19(5):726–31.

105. Zheng X, Wang W, Qian B, Wang S, Zhu Z, Wang B i sur. Accelerated endochondral growth in adolescents with idiopathic scoliosis: a preliminary histomorphometric study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15(1):429.
106. Kouwenhoven JW, Castelein RM. The pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis: review of the literature. *Spine* 2008;33(26):2898–908.
107. Roaf R. The basic anatomy of scoliosis. *J Bone Joint Surg Br* 1966;48(4):786–92.
108. Somerville EW. Rotational lordosis; the development of single curve. *J Bone Joint Surg* 1952;34–B(3):421–7.
109. Guo X, Chau WW, Chan YL, Cheng JCY. Relative anterior spinal overgrowth in adolescent idiopathic scoliosis. Results of disproportionate endochondral-membranous bone growth. *J Bone Joint Surg* 2003;85(7):1026–31.
110. Castelein RM, Van Dieën JH, Smit TH. The role of dorsal shear forces in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis - A hypothesis. *Med Hypotheses* 2005;65(3):501–8.
111. Janssen MMA, Vincken KL, Kemp B, Obradov M, De Kleuver M, Viergever MA i sur. Pre-existent vertebral rotation in the human spine is influenced by body position. *Eur Spine J* 2010;19(10):1728–34.
112. Kouwenhoven J-WM, Bartels LW, Vincken KL, Viergever MA, Verbout AJ, Delhaas T i sur. The relation between organ anatomy and pre-existent vertebral rotation in the normal spine: magnetic resonance imaging study in humans with situs inversus totalis. *Spine* 2007;32(10):1123–8.
113. Rajwani T, Bagnall KM, Lambert R, Videman T, Kautz J, Moreau M i sur. Using magnetic resonance imaging to characterize pedicle asymmetry in both normal patients and patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2004;29(7):E145–52.
114. Huynh AM, Aubin CE, Rajwani T, Bagnall KM, Villemure I. Pedicle growth asymmetry as a cause of adolescent idiopathic scoliosis: A biomechanical study. *Eur*

- Spine J 2007;16(4):523–9.
115. Roth M. Idiopathic scoliosis from the point of view of the neuroradiologist. *Neuroradiology* 1981;21(3):133–8.
  116. Roth M. Idiopathic scoliosis caused by a short spinal cord. *Acta Radiol Diagn* 1968;7(3):257–71.
  117. Porter RW. Idiopathic scoliosis: the relation between the vertebral canal and the vertebral bodies. *Spine* 2000;25(11):1360–6.
  118. Porter RW. The pathogenesis of idiopathic scoliosis: Uncoupled neuro-osseous growth? *Eur Spine J* 2001;10(6):473–81.
  119. Chu WCW, Lam WWM, Chan Y-L, Ng BKW, Lam T-P, Lee K-M i sur. Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent idiopathic scoliosis? Study with multiplanar reformat magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potential. *Spine* 2006;31(1):E19-25.
  120. Sevastik J, Burwell RG, Dangerfield PH. A new concept for the etiopathogenesis of the thoracospinal deformity of idiopathic scoliosis: Summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Eur Spine J* 2003;12(4):440–50.
  121. Iliopoulos P, Korovessis P, Koureas G, Zacharatos S, Stergiou P. Asymmetric evolution of anterior chest wall blood supply in female adolescents with progressive right-convex thoracic idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 2007;16(9):1343–7.
  122. Roaf R. Vertebral growth and its mechanical control. *J Bone Joint Surg* 1960;42–B:40–59.
  123. Stokes IAF. Analysis and simulation of progressive adolescent scoliosis by biomechanical growth modulation. *Eur Spine J* 2007;16(10):1621–8.
  124. Stokes IAF, Burwell RG, Dangerfield PH. Biomechanical spinal growth modulation and progressive adolescent scoliosis--a test of the “vicious cycle” pathogenetic hypothesis: summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Scoliosis*

- 2006;1:16.
125. Will RE, Stokes IA, Qiu X, Walker MR, Sanders JO. Cobb angle progression in adolescent scoliosis begins at the intervertebral disc. *Spine* 2009;34(25):2782–6.
  126. Ponseti IV, Friedman B. Prognosis in idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1950;32A(2):381–95.
  127. King HA, Moe JH, Bradford DS, Winter RB. The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65(9):1302–13.
  128. Richards BS, Sucato DJ, Konigsberg DE, Ouellet JA. Comparison of reliability between the Lenke and King classification systems for adolescent idiopathic scoliosis using radiographs that were not premeasured. *Spine* 2003;28(11):1148-56-7.
  129. Lenke LG, Betz RR, Harms J, Bridwell KH, Clements DH, Lowe TG i sur. Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83–A(8):1169–81.
  130. Puno RM, An K-C, Puno RL, Jacob A, Chung S-S. Treatment recommendations for idiopathic scoliosis: an assessment of the Lenke classification. *Spine* 2003;28(18):2102-15.
  131. Lenke LG, Betz RR, Haher TR, Lapp MA, Merola AA, Harms J i sur. Multisurgeon assessment of surgical decision-making in adolescent idiopathic scoliosis: curve classification, operative approach, and fusion levels. *Spine* 2001;26(21):2347–53.
  132. Bunnell WP. Outcome of spinal screening. *Spine* 1993;18(12):1572–80.
  133. Yawn BP, Yawn RA, Hodge D, Kurland M, Shaughnessy WJ, Ilstrup D i sur. A population-based study of school scoliosis screening. *JAMA* 1999;282(15):1427–32.
  134. Dimeglio A, Canavese F. Progression or not progression? How to deal with adolescent idiopathic scoliosis during puberty. *J Child Orthop* 2013;7(1):43–9.
  135. Fairbank J. Historical perspective: William Adams, the forward bending test, and the spine of Gideon Algernon Mantell. *Spine* 2004;29(17):1953–5.



136. Studer D. Clinical investigation and imaging. *J Child Orthop* 2013;7(1):29–35.
137. Risser JC. The Iliac apophysis; an invaluable sign in the management of scoliosis. *Clin Orthop* 1958;11:111–9.
138. Kim H, Kim HS, Moon ES, Yoon C-S, Chung T-S, Song H-T i sur. Scoliosis imaging: what radiologists should know. *Radiographics* 2010;30(7):1823–42.
139. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, Circo AB, de Mauroy JC, Durmala J i sur. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis* 2012;7(1):3.
140. Negrini S, De Mauroy JC, Grivas TB, Knott P, Kotwicki T, Maruyama T i sur. Actual evidence in the medical approach to adolescents with idiopathic scoliosis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;50(1):87–92.
141. Zaina F, Negrini S, Atanasio S, Fusco C, Romano M, Negrini A. Specific exercises performed in the period of brace weaning can avoid loss of correction in Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) patients: Winner of SOSORT’s 2008 Award for Best Clinical Paper. *Scoliosis* 2009;4:8.
142. Nachemson AI, Peterson L-E. Effectiveness of Treatment with a Brace in Girls Who Have Adolescent Idiopathic Scoliosis. *J Bone Joint Surg* 1995;77–A(6):815–22.
143. Dolan LA, Weinstein SL. Surgical Rates After Observation and Bracing for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine* 2007;32(19 Suppl):S91–100.
144. Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, Dobbs MB. Effect of bracing adolescent idiopathic scoliosis. *N Engl J Med* 2013;369(16):1512–21.
145. Negrini S, Donzelli S, Lusini M, Minnella S, Zaina F. The effectiveness of combined bracing and exercise in adolescent idiopathic scoliosis based on SRS and SOSORT criteria: a prospective study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15(1):263.
146. Negrini S, Fusco C, Minozzi S, Atanasio S, Zaina F, Romano M. Exercises reduce the progression rate of adolescent idiopathic scoliosis: results of a comprehensive

- systematic review of the literature. *Disabil Rehabil* 2008;30(10):772–85.
147. Fusco C, Zaina F, Atanasio S, Romano M, Negrini A, Negrini S. Physical exercises in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis: an updated systematic review. *Physiother Theory Pract* 2011;27(1):80–114.
  148. Bettany-Saltikov J, Parent E, Romano M, Villagrasa M, Negrini S. Physiotherapeutic scoliosis-specific exercises for adolescents with idiopathic scoliosis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;50(1):111–21.
  149. Romano M, Negrini A, Parzini S, Tavernaro M, Zaina F, Donzelli S i sur. SEAS (Scientific Exercises Approach to Scoliosis): a modern and effective evidence based approach to physiotherapeutic specific scoliosis exercises. *Scoliosis* 2015;10:3.
  150. Weiss H-R, Klein R. Improving excellence in scoliosis rehabilitation: a controlled study of matched pairs. *Pediatr Rehabil* 2006;9(3):190–200.
  151. Kuru T, Yeldan I, Dereli EE, Ozdincler AR, Dikici F, Colak I. The efficacy of three-dimensional Schroth exercises in adolescent idiopathic scoliosis: a randomised controlled clinical trial. *Clin Rehabil* 2016;30(2):181–90.
  152. Schreiber S, Parent EC, Hedden DM, Moreau M, Hill D, Lou E. Effect of Schroth exercises on curve characteristics and clinical outcomes in adolescent idiopathic scoliosis: Protocol for a multicentre randomised controlled trial. *J Physiother* 2014;60(4):234.
  153. Rigo M, Quera-Salvá G, Villagrasa M, Ferrer M, Casas A, Corbella C i sur. Scoliosis intensive out-patient rehabilitation based on Schroth method. *Stud Health Technol Inform* 2008;135:208–27.
  154. Durmała J, Dobosiewicz K, Kotwicki T, Jendrzajek H. Influence of asymmetric mobilisation of the trunk on the Cobb angle and rotation in idiopathic scoliosis in children and adolescents. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003;5(1):80–5.
  155. Maruyama T, Takeshita K, Kitagawa T. Side-shift exercise and hitch exercise. *Stud*

- Health Technol Inform 2008;135:246–9.
156. Stone B, Beekman C, Hall V, Guess V, Brooks HL. The effect of an exercise program on change in curve in adolescents with minimal idiopathic scoliosis. A preliminary study. *Phys Ther* 1979;59(6):759–63.
  157. Schreiber S, Parent EC, Moez EK, Hedden DM, Hill DL, Moreau M i sur. Schroth Physiotherapeutic Scoliosis-Specific Exercises Added to the Standard of Care Lead to Better Cobb Angle Outcomes in Adolescents with Idiopathic Scoliosis – an Assessor and Statistician Blinded Randomized Controlled Trial 2016;1–17.
  158. Falk B, Rigby WA, Akseer N. Adolescent idiopathic scoliosis: The possible harm of bracing and the likely benefit of exercise. *Spine J* 2015;15(6):1169–71.
  159. Tanchev PI, Dzherov AD, Parushev AD, Dikov DM, Todorov MB. Scoliosis in rhythmic gymnasts. *Spine* 2000;25(11):1367–72.
  160. Longworth B, Fary R, Hopper D. Prevalence and predictors of adolescent idiopathic scoliosis in adolescent ballet dancers. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(9):1725–30.
  161. Weinstein SL, Ponseti IV. Curve progression in idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65(4):447–55.
  162. Danielsson A, Nachemson A. Back pain and function 22 years after brace treatment for adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study—part I. *Spine* 2003;28(18):2078–86.
  163. Danielsson AJ, Nachemson AL. Back pain and function 23 years after fusion for adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study—part II. *Spine* 2003;28(18):E373-83.
  164. Hawes MC, O’Brien JP. A century of spine surgery: what can patients expect? *Disabil Rehabil* 2008;30(10):808–17.
  165. Harrington PR. Treatment of scoliosis. Correction and internal fixation by spine instrumentation. *J Bone Joint Surg Am* 1962;44–A:591–610.

166. Cotrel Y, Dubousset J, Guillaumat M. New universal instrumentation in spinal surgery. *Clin Orthop Relat Res* 1988;227:10–23.
167. Bartie BJ, Lonstein JE, Winter RB. Long-term follow-up of adolescent idiopathic scoliosis patients who had Harrington instrumentation and fusion to the lower lumbar vertebrae: is low back pain a problem? *Spine* 2009;34(24):E873-8.
168. Suk S-I, Lee S-M, Chung E-R, Kim J-H, Kim S-S. Selective thoracic fusion with segmental pedicle screw fixation in the treatment of thoracic idiopathic scoliosis: more than 5-year follow-up. *Spine* 2005;30(14):1602–9.
169. Kim YJ, Lenke LG, Kim J, Bridwell KH, Cho SK, Cheh G i sur. Comparative analysis of pedicle screw versus hybrid instrumentation in posterior spinal fusion of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2006;31(3):291–8.
170. Cheng I, Kim Y, Gupta MC, Bridwell KH, Hurford RK, Lee SS i sur. Apical sublaminar wires versus pedicle screws--which provides better results for surgical correction of adolescent idiopathic scoliosis? *Spine* 2005;30(18):2104–12.
171. Weinstein SL, Dolan LA, Cheng JCY, Danielsson A, Morcuende JA. Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet* 2008;371(9623):1527–37.
172. Al-Sayyad MJ, Crawford AH, Wolf RK. Early experiences with video-assisted thoracoscopic surgery: our first 70 cases. *Spine* 2004;29(17):1945–51.
173. Pompeo E, Mancini F, Ippolito E, Mineo TC. Videothoracoscopic approach to the spine in idiopathic scoliosis. *Thorac Surg Clin* 2010;20(2):311–21.
174. Lenke LG, Kuklo TR, Ondra S, Polly DW. Rationale behind the current state-of-the-art treatment of scoliosis (in the pedicle screw era). *Spine* 2008;33(10):1051–4.
175. Kuklo TR, Lenke LG, O'Brien MF, Lehman RA, Polly DW, Schroeder TM. Accuracy and efficacy of thoracic pedicle screws in curves more than 90 degrees. *Spine* 2005;30(2):222–6.
176. Potter BK, Kuklo TR, Lenke LG. Radiographic outcomes of anterior spinal fusion

- versus posterior spinal fusion with thoracic pedicle screws for treatment of Lenke Type I adolescent idiopathic scoliosis curves. *Spine* 2005;30(16):1859–66.
177. Hee H-T, Yu Z-R, Wong H-K. Comparison of segmental pedicle screw instrumentation versus anterior instrumentation in adolescent idiopathic thoracolumbar and lumbar scoliosis. *Spine* 2007;32(14):1533–42.
178. Olgun ZD, Yazici M. Posterior instrumentation and fusion. *J Child Orthop* 2013;7(1):69–76.
179. Betz RR, Kim J, D’Andrea LP, Mulcahey MJ, Balsara RK, Clements DH. An innovative technique of vertebral body stapling for the treatment of patients with adolescent idiopathic scoliosis: a feasibility, safety, and utility study. *Spine* 2003;28(20):S255-65.
180. Betz RR, Ranade A, Samdani AF, Chafetz R, D’Andrea LP, Gaughan JP i sur. Vertebral body stapling: a fusionless treatment option for a growing child with moderate idiopathic scoliosis. *Spine* 2010;35(2):169–76.
181. Ho C, Skaggs DL, Weiss JM, Tolo VT. Management of infection after instrumented posterior spine fusion in pediatric scoliosis. *Spine* 2007;32(24):2739–44.
182. Ho C, Sucato DJ, Richards BS. Risk factors for the development of delayed infections following posterior spinal fusion and instrumentation in adolescent idiopathic scoliosis patients. *Spine* 2007;32(20):2272–7.
183. Diab M, Smith AR, Kuklo TR. Neural complications in the surgical treatment of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2007;32(24):2759–63.
184. Bunnell WP. The natural history of idiopathic scoliosis before skeletal maturity. *Spine* 1986;11(8):773–6.
185. Picault C, deMauroy JC, Mouilleseaux B, Diana G. Natural history of idiopathic scoliosis in girls and boys. *Spine* 1986;11(8):777–8.
186. Peterson LE, Nachemson AL. Prediction of progression of the curve in girls who have

- adolescent idiopathic scoliosis of moderate severity. Logistic regression analysis based on data from The Brace Study of the Scoliosis Research Society. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(6):823–7.
187. Lonstein JE, Carlson JM. The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66(7):1061–71.
  188. Karol LA, Johnston CE, Browne RH, Madison M. Progression of the curve in boys who have idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(12):1804–10.
  189. Fowles J V, Drummond DS, L’Ecuyer S, Roy L, Kassab MT. Untreated scoliosis in the adult. *Clin Orthop Relat Res* 1978;134:212–7.
  190. Nachemson A. A long term follow-up study of non-treated scoliosis. *Acta Orthop Scand* 1968;39(4):466–76.
  191. Nilsson U, Lundgren KD. Long-term prognosis in idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Scand* 1968;39(4):456–65.
  192. Dimeglio A, Canavese F. The growing spine: How spinal deformities influence normal spine and thoracic cage growth. *Eur Spine J* 2012;21(1):64–70.
  193. Weinstein SL, Zavala DC, Ponseti IV. Idiopathic scoliosis: long-term follow-up and prognosis in untreated patients. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63(5):702–12.
  194. Weinstein SL, Dolan LA, Spratt KF, Peterson KK, Spoonamore MJ, Ponseti IV. Health and function of patients with untreated idiopathic scoliosis: a 50-year natural history study. *JAMA* 2003;289(5):559–67.
  195. Johnston CE, Richards BS, Sucato DJ, Bridwell KH, Lenke LG, Erickson M. Correlation of preoperative deformity magnitude and pulmonary function tests in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2011;36(14):1096–102.
  196. Mayo NE, Goldberg MS, Poitras B, Scott S, Hanley J. The Ste-Justine Adolescent Idiopathic Scoliosis Cohort Study. Part III: Back pain. *Spine* 1994;19(14):1573–81.
  197. Danielsson AJ, Wiklund I, Pehrsson K, Nachemson AL. Health-related quality of life

- in patients with adolescent idiopathic scoliosis: a matched follow-up at least 20 years after treatment with brace or surgery. *Eur Spine J* 2001;10(4):278–88.
198. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine* 2000;25(22):2940–52.
  199. Asher M, Min Lai S, Burton D, Manna B. The reliability and concurrent validity of the scoliosis research society-22 patient questionnaire for idiopathic scoliosis. *Spine* 2003;28(1):63–9.
  200. Nash CL, Moe JH. A study of vertebral rotation. *J Bone Joint Surg Am* 1969;51(2):223–9.
  201. Rajasekaran S, Vidyadhara S, Subbiah M, Kamath V, Karunanithi R, Shetty AP i sur. ISSLS prize winner: a study of effects of in vivo mechanical forces on human lumbar discs with scoliotic disc as a biological model: results from serial postcontrast diffusion studies, histopathology and biochemical analysis of twenty-one human lumbar scoliotic discs. *Spine* 2010;35(21):1930–43.
  202. Pfirrmann CWA, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration. *Spine* 2001;26(17):1873–8.
  203. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. Second Edi. Shewhart WA, Wilks SS, editors. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000.
  204. Ramirez N, Johnston CE, Browne RH. The prevalence of back pain in children who have idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79(3):364–8.
  205. Thérooux J, Le May S, Fortin C, Labelle H. Prevalence and management of back pain in adolescent idiopathic scoliosis patients: A retrospective study. *Pain Res Manag* 2015;20(3):153–7.
  206. Balagué F, Pellisé F. Adolescent idiopathic scoliosis and back pain. *Scoliosis spinal Disord* 2016;11(1):27.
  207. Sato T, Hirano T, Ito T, Morita O, Kikuchi R, Endo N i sur. Back pain in adolescents with idiopathic scoliosis: epidemiological study for 43,630 pupils in Niigata City,

- Japan. *Eur Spine J* 2011;20(2):274–9.
208. Landman Z, Oswald T, Sanders J, Diab M, Spinal Deformity Study Group. Prevalence and predictors of pain in surgical treatment of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2011;36(10):825–9.
  209. Smorgick Y, Mirovsky Y, Baker KC, Gelfer Y, Avisar E, Anekstein Y. Predictors of back pain in adolescent idiopathic scoliosis surgical candidates. *J Pediatr Orthop* 2013;33(3):289–92.
  210. Pratt RK, Burwell RG, Cole AA, Webb JK. Patient and parental perception of adolescent idiopathic scoliosis before and after surgery in comparison with surface and radiographic measurements. *Spine* 2002;27(14):1543-502.
  211. Taimela S, Kujala UM, Salminen JJ EA. The prevalence of low back pain among children and adolescents. A nationwide, cohort-based questionnaire survey in Finland. *Spine* 1997;22:1132–6.
  212. Sjolie AN. Low-back pain in adolescents is associated with poor hip mobility and high body mass index. *Scand J Med Sci Sport* 2004;14(3):168–75.
  213. MacDonald J, Stuart E, Rodenberg R. Musculoskeletal Low Back Pain in School-aged Children. *JAMA Pediatr* 2017;171(3): 280-7.
  214. Calvo-Muñoz I, Gómez-Conesa A, Sánchez-Meca J. Prevalence of low back pain in children and adolescents: a meta-analysis. *BMC Pediatr* 2013;13(14):1–12.
  215. Tertti MO, Salminen JJ, Paajanen HE, Terho PH, Kormanen MJ. Low-back pain and disk degeneration in children: a case-control MR imaging study. *Radiology* 1991;180(2):503–7.
  216. Salo S, Paajanen H, Alanen A. Disc degeneration of pediatric patients in lumbar MRI. *Pediatr Radiol* 1995;25(3):186–9.
  217. Dimar JR, Glassman SD, Carreon LY. Juvenile degenerative disc disease: a report of 76 cases identified by magnetic resonance imaging. *Spine J* 2007;7(3):332–7.



218. Paajanen H, Erkintalo M, Kuusela T, Dahlstrom S, Kormano M. Magnetic resonance study of disc degeneration in young low-back pain patients. *Spine* 1989;14(9):982–5.
219. Salminen JJ, Erkintalo MO, Pentti J, Oksanen A, Kormano MJ. Recurrent low back pain and early disc degeneration in the young. *Spine* 1999;24(13):1316–21.
220. Kjaer P, Leboeuf-Yde C, Sorensen JS, Bendix T. An epidemiologic study of MRI and low back pain in 13-year-old children. *Spine* 2005;30(7):798–806.
221. Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J, Taimela S, Näyhä S, Mutanen P i sur. Does lumbar disc degeneration on magnetic resonance imaging associate with low back symptom severity in young Finnish adults? *Spine* 2011;36(25):2180–9.
222. Erkintalo MO, Salminen JJ, Alanen AM, Paajanen HE, Kormano MJ. Development of degenerative changes in the lumbar intervertebral disk: results of a prospective MR imaging study in adolescents with and without low-back pain. *Radiology* 1995;196(2):529–33.
223. Salminen JJ, Erkintalo M, Laine M, Pentti J. Low back pain in the young. A prospective three-year follow-up study of subjects with and without low back pain. *Spine* 1995;20(19):2101–7.
224. Buttermann GR, Mullin WJ. Pain and disability correlated with disc degeneration via magnetic resonance imaging in scoliosis patients. *Eur Spine J* 2008;17(2):240–9.
225. Walker J, El Abd O, Isaac Z, Muzin S. Discography in practice: a clinical and historical review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2007;1–15.
226. Brayda-Bruno M, Tibiletti M, Ito K, Fairbank J, Galbusera F, Zerbi A i sur. Advances in the diagnosis of degenerated lumbar discs and their possible clinical application. *Eur Spine J* 2014;23 Suppl 3(S3):S315-23.
227. Carragee EJ, Tanner CM, Khurana S, Hayward C, Welsh J, Date E i sur. The rates of false-positive lumbar discography in select patients without low back symptoms. *Spine* 2000;25(11):1373–80.

228. O'Neill C, Kurgansky M, Kaiser J, Lau W. Accuracy of MRI for diagnosis of discogenic pain. *Pain Physician* 2008;11:311–26.
229. Chen J, Ding Y, Lv R, Liu Q, Huang J, Yang Z i sur. Correlation between MR imaging and discography with provocative concordant pain in patients with low back pain. *Clin J* 2011;27(2):125–30.
230. Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine* 2006;31(18):2151–61.
231. Modic MT, Ross JS. Lumbar degenerative disk disease. *Radiology* 2007;245(1):43–61.
232. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, Weiler C, Spratt KF, Nerlich AG. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine* 2002;27(23):2631–44.
233. Urrutia J, Zamora T, Prada C. The prevalence of degenerative or incidental findings in the lumbar spine of pediatric patients: a study using magnetic resonance imaging as a screening tool. *Eur Spine J* 2016;25(2):596–601.
234. Bibby SRS, Fairbank JCT, Urban MR, Urban JPG. Cell viability in scoliotic discs in relation to disc deformity and nutrient levels. *Spine* 2002;27(20):2220–8.
235. Urban MR, Fairbank JC, Bibby SR, Urban JP. Intervertebral disc composition in neuromuscular scoliosis: changes in cell density and glycosaminoglycan concentration at the curve apex. *Spine* 2001;26(6):610–7.
236. Dar G, Peleg S, Masharawi Y, Steinberg N, May H, Hershkovitz I. Demographical aspects of Schmorl nodes: a skeletal study. *Spine* 2009;34(9):E312-5.
237. Pfirrmann CW, Resnick D. Schmorl nodes of the thoracic and lumbar spine: radiographic-pathologic study of prevalence, characterization, and correlation with degenerative changes of 1,650 spinal levels in 100 cadavers. *Radiology* 2001;219(2):368–74.
238. Hilton RC, Ball J, Benn RT. Vertebral end-plate lesions (Schmorl's nodes) in the

- dorsolumbar spine. *Ann Rheum Dis* 1976;35(2):127–32.
239. Stabler A, Weiss M, Gartner C, Brossmann J, Reiser F. MR Imaging Intraosseous (Schmorl's Nodes). *Am J Roentgenol* 1997;168:933–8.
240. Williams FMK, Manek NJ, Sambrook PN, Spector TD, Macgregor AJ. Schmorl's nodes: common, highly heritable, and related to lumbar disc disease. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):855–60.
241. Dar G, Masharawi Y, Peleg S, Steinberg N, May H, Medlej B i sur. Schmorl's nodes distribution in the human spine and its possible etiology. *Eur Spine J* 2010;19(4):670–5.
242. Takatalo J, Karppinen J, Niinimäki J, Taimela S, Mutanen P, Sequeiros RB i sur. Association of modic changes, Schmorl's nodes, spondylolytic defects, high-intensity zone lesions, disc herniations, and radial tears with low back symptom severity among young Finnish adults. *Spine* 2012;37(14):1231–9.
243. van Dieën JH, Weinans H, Toussaint HM. Fractures of the lumbar vertebral endplate in the etiology of low back pain: a hypothesis on the causative role of spinal compression in aspecific low back pain. *Med Hypotheses* 1999;53(3):246–52.
244. Takahashi K, Miyazaki T, Ohnari H, Takino T, Tomita K. Schmorl's nodes and low-back pain. Analysis of magnetic resonance imaging findings in symptomatic and asymptomatic individuals. *Eur Spine J* 1995;4(1):56–9.
245. Wang Y, Videman T, Battié MC. ISSLS prize winner: Lumbar vertebral endplate lesions: associations with disc degeneration and back pain history. *Spine* 2012;37(17):1490–6.
246. Mok FPS, Samartzis D, Karppinen J, Luk KDK, Fong DYT, Cheung KMC. ISSLS prize winner: prevalence, determinants, and association of Schmorl nodes of the lumbar spine with disc degeneration: a population-based study of 2449 individuals. *Spine* 2010;35(21):1944–52.

247. Adams MA, Dolan P. Intervertebral disc degeneration: Evidence for two distinct phenotypes. *J Anat* 2012;221(6):497–506.
248. Asher MA, Lai SM, Glattes RC, Burton DC, Alanay A, Bago J. Refinement of the SRS-22 Health-Related Quality of Life questionnaire Function domain. *Spine* 2006;31(5):593–7.
249. Akazawa T, Minami S, Kotani T, Nemoto T, Koshi T, Takahashi K. Health-related quality of life and low back pain of patients surgically treated for scoliosis after 21 years or more of follow-up: comparison among nonidiopathic scoliosis, idiopathic scoliosis, and healthy subjects. *Spine* 2012;37(22):1899–903.
250. Bastrom TP, Marks MC, Yaszay B, Newton PO. Prevalence of postoperative pain in adolescent idiopathic scoliosis and the association with preoperative pain. *Spine* 2013;38(21):1848–52.
251. Carreon LY, Sanders JO, Diab M, Sturm PF, Sucato DJ. Patient satisfaction after surgical correction of adolescent idiopathic scoliosis. *Spine* 2011;36(12):965–8.
252. Bunge EM, Juttman RE, De Kleuver M, Van Biezen FC, De Koning HJ, Been HD i sur. Health-related quality of life in patients with adolescent idiopathic scoliosis after treatment: Short-term effects after brace or surgical treatment. *Eur Spine J* 2007;16(1):83–9.
253. Verma K, Lonner BS, Hoashi JS, Lafage V, Dean L, Engel I i sur. Demographic factors affect Scoliosis Research Society-22 performance in healthy adolescents: a comparative baseline for adolescents with idiopathic scoliosis. *Spine* 2010;35(24):2134–9.
254. Daubs MD, Hung M, Neese A, Hon SD, Lawrence BD, Patel AA i sur. Scoliosis research society-22 results in 3052 healthy adolescents aged 10 to 19 years. *Spine* 2014;39(10):826–32.
255. Watanabe K, Hasegawa K, Hirano T, Uchiyama S, Endo N. Use of the scoliosis

research society outcomes instrument to evaluate patient outcome in untreated idiopathic scoliosis patients in Japan: part II: relation between spinal deformity and patient outcomes. *Spine* 2005;30(10):1202–5.

256. Parent EC, Wong D, Hill D, Mahood J, Moreau M, Raso VJ i sur. The association between Scoliosis Research Society-22 scores and scoliosis severity changes at a clinically relevant threshold. *Spine* 2010;35(3):315–22.

## 11 ŽIVOTOPIS

Matija Žutelija Fattorini, dr.med. specijalist fizikalne medicine i rehabilitacije, rođena je 2. lipnja 1973. u Osijeku. Osnovnu i srednju školu završava u Splitu, a na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 1997. Iste godine upisuje znanstveni poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“. Specijalistički ispit iz fizikalne medicine i rehabilitacije položila je u lipnju 2004. i od tada je zaposlena na Klinici za dječje bolesti Zagreb, Zavoda za dječju ortopediju. Završila je poslijediplomski studij „Fizikalna medicina i rehabilitacija“, a u listopadu 2013. na javnoj obrani prihvaćena je tema doktorske disertacije.

U lipnju 2006. dva mjeseca boravi na specijalističkom usavršavanju u rehabilitacijskom centru Cincinnati Childrens Hospital i Cleveland Clinic. Osim toga usavršavala se u dječjoj neurorazvojnoj rehabilitaciji i završila brojne tečajeve od kojih su najznačajniji Neurorazvojna terapija po Bobath konceptu (Neuro-developmental Treatment, Bobath Course), Neurološki pregled u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi po Vojta konceptu (Neurological Examination of the newborn and young infant according to Vojta) te Spontana pokretljivost i Motorički profil dojenčeta.

Aktivna je članica Akademije za neurorazvojnu rehabilitaciju i predavač je na Studiju sestinstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Član je i Hrvatskog društva za dječju ortopediju, Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatske liječničke komore. Aktivno je sudjelovala na više kongresa, tečajeva i radionica u zemlji i inozemstvu. Autor je i koautor više znanstvenih i stručnih radova.

## 12 PRILOZI

### 12.1 Obavijest za roditelje i adolescente

Poštovani,

molimo Vas da pažljivo pročitate ovaj obrazac kojim potvrđujete sudjelovanje u istraživanju koje se provodi u sklopu izrade doktorske radnje Matije Žutelija Fattorini, dr. med. s temom *"Analiza degeneracije diska magnetskom rezonancijom u adolescenata s idiopatskom skoliozom - moguća povezanost s bolnom kralješnicom"*. Naslov znanstvenog projekta je Modulacija funkcije ljudskih regulacijskih T-limfocita, a mentori su doc. dr. sci. Alenka Gagro, dr. med. i doc. dr. sc. Tomislav Đapić, dr. med. (br. projekta 072-1080229-0337)

Ukoliko Vam bilo koji dio ovog obrazca nije jasan, obratite se slobodno liječniku da Vam pojasni. Vaše sudjelovanje u ovom istraživanju je dobrovoljno i u bilo kojem trenutku možete prekinuti bez posljedica. Istraživanje će biti ograničeno na predložene okvire studije, a identitet ispitanika bit će sačuvan vodeći se načelima profesionalne liječničke tajne.

Ako se odlučite sudjelovati u ovom istraživanju, od Vas ćemo tražiti da potpišete ovaj obrazac i naznačite datum. Važno je da razumijete što se od Vas traži i da se slažete s gore navedenim. Dobit će te kopiju ovog potpisanog obrazca da ju sačuvate.

#### ŠTO JE SKOLIOZA?

Skolioza je deformacija kralješnice i najčešće se javlja između 10. godine pa sve do završetka rasta djeteta. Češće se javlja kod djevojčica i postoji obiteljska sklonost. Dijagnoza se postavlja liječničkim pregledom kralješnice, testom pretklona, a za procjenu težine deformacije radi se rendgen kralješnice. Način liječenja može biti sudjelovanje u sportskim aktivnostima, provođenje medicinskih vježbi, nošenje ortoze, a vrlo rijetko potrebno je operativno liječenje.

## NA KOJI NAČIN ĆE SE PROVODITI ISTRAŽIVANJE?

U Klinici za dječje bolesti Zagreb provest će se potrebna dijagnostička obrada koja će uključiti klinički pregled, rendgen kralješnice i magnetsku rezonanciju kralješnice. Obzirom na gore navedeno, i težinu same skolioze provest će se jedan od gore navedenih oblika liječenja. Ispitanik ispunjava sljedeće upitnike: Upitnik o nesposobnosti Oswestry, Vizualnu analognu skalu, Upitnik društva za istraživanje skolioze za bolesnike-22r te ukoliko postoji bol, ispunjava i dijagram boli. Ako Vaše dijete ima bol u kralješnici nakon završene dijagnostičke obrade, bit će liječeno na odgovarajući način.

## TKO SUDJELUJE?

U istraživanju će sudjelovati djeca između 10. godine pa do završetka koštanog rasta s postavljenom dijagnozom idiopatske skolioze.

## TKO NE SUDJELUJE?

Djeca koja uz idiopatsku skoliozu imaju i drugu kroničnu bolest ili kada je skolioza jedan od simptoma bolesti poput bolesti mišića, bolesti živca ili genetske bolesti.

## ZAŠTO BIH JA SUDJELOVAO U ISTRAŽIVANJU?

Svi postupci kao i dijagnostičke metode dio su kliničke prakse. Podatke koje dobijemo koristit ćemo u svrhu poboljšanja kvalitete svakodnevnog života djece s idiopatskom skoliozom.

## KOJI SU RIZICI?

Ovo istraživanje nema rizika po zdravlje djeteta.

## ODOBRENJA?

Navedeno istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.



## KOME SE OBRATITI ZA DODATNE INFORMACIJE?

Matija Žutelija Fattorini, dr. med.

Klinika za dječje bolesti Zagreb,

Tel. 014600106; e-mail matijazutelija@gmail.com

### **12.2 Obavijest za dijete**

Kralješnica se sastoji od puno malih kostiju koje se nalaze u sredini tijela i važna je za uspravno držanje. Skolioza je bolest kada kralješnica nije ravna već se krivi u jednu stranu i može imati izgled poput slova "C" ili "S". Za većinu skolioza nije poznato zašto nastaje, ponekad je češća u obitelji. Primjerice, ako su skoliozu imali tvoji roditelji, brat ili sestra, postoji mogućnost da ju imaš i ti. Češće se javlja kod djevojčica, i to u doba ubrzanog rasta u visinu. Najčešće se primijeti razlika u položaju ramena ili u području donjeg dijela tijela, odnosno linije struka.

Na pregledu kod liječnika napravi se test pretklona i na taj način odredi koliko je iskrivljenje kralješnice, postoji li potreba za radiološkim snimkama kralješnice. One služe za određivanje načina liječenja. Najčešće je dovoljno sudjelovati u sportskim aktivnostima poput plivanja, gimnastike, borilačkih vještina uz redovite kontrole liječnika. Kada je skolioza izraženija, upućujemo na posebne vježbe koje je potrebno redovito provoditi kod kuće. Ponekad je potrebno i nošenje steznika da bismo spriječili pogoršanje bolesti. Vrlo rijetko je potrebna operacija.

Od tebe tražimo da nam pokloniš malo vremena, sudjeluješ u istraživanju o skoliozi tako da ispuniš upitnike o svakodnevnim aktivnostima u školi i kod kuće. Ako imaš bolove u leđima, onda nas zanima koliko je bol jaka i kako utječe na tvoje aktivnosti.

Sve što ti nije jasno slobodno pitaj u razgovoru s liječnikom.

Svi podatci koji će se skupiti tijekom istraživanja ostat će povjerljivi i tajni. Ukupni rezultati koristit će se samo u znanstvene svrhe.

Sudjelovanje u ovom istraživanju tvoja je dobra volja.

### **12.3 Suglasnost za istraživanje maloljetne osobe u istraživanju**

Ispitanik u ovom znanstvenom istraživanju je maloljetna osoba (osoba mlađa od 18 godina) te pristanak za sudjelovanje u istraživanju trebate dati Vi- roditelj ili zakonski zastupnik, odnosno skrbnik. **Istraživač je dužan s djecom u dobi od 10 do 18 godina razgovarati o predloženom znanstvenom istraživanju i uzeti u obzir njihovu želju i odluku o sudjelovanju u istraživanju**

1. Potvrđujem da sam dana \_\_\_\_\_ u Zagrebu

pročitao/la Obavijest za ispitanika za znanstveno istraživanje pod nazivom "*Analiza degeneracije diska magnetskom rezonancijom u adolescenata s idiopatskom skoliozom - moguća povezanost s bolnom kralješnicom.*"

te sam imao/la priliku postavljati pitanja.

2. Razumijem da je sudjelovanje mog djeteta/štićenika dobrovoljno i da se iz sudjelovanja u istraživanju može povući u bilo koje vrijeme, bez navođenja razloga i bez ikakvih posljedica za zdravstveno stanje ili pravni status.
3. Razumijem da medicinskoj dokumentaciji mog djeteta/štićenika pristup imaju samo odgovorne osobe, odnosno voditelj istraživanja i njegovi suradnici. Tim osobama dajem dopuštenje za pristup medicinskoj dokumentaciji mog djeteta/štićenika.
4. Pristajem da se rezultati dobiveni istraživanjem mogu koristiti u znanstvene svrhe, isključivo anonimno.

5. Želim i pristajem da moje dijete/štićenik sudjeluju u navedenom znanstvenom istraživanju.

**Ime i prezime roditelja/zakonskog zastupnika/skrbnika (upisati tiskanim slovima)**

---

**Ime i prezime djeteta:** \_\_\_\_\_

Vlastoručni potpis: \_\_\_\_\_

Mjesto i datum: Zagreb, \_\_\_\_\_

**Ime i prezime voditelja istraživanja (upisati tiskanim slovima)**

---

Vlastoručni potpis: \_\_\_\_\_

Mjesto i datum: Zagreb, \_\_\_\_\_

## 12.4 Upitnik Društva za istraživanje skolioze za bolesnike-22r

SRS-22r UPITNIK ZA BOLESNIKE

Ime i prezime: \_\_\_\_\_

Datum rođenja: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Godina starosti: \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ mjeseci

Broj medicinskog kartona: \_\_\_\_\_

**UPUTE: svrha ovog upitnika je detaljna procjena Vaše kralješnice i stoga je VAŽNO DA SAMOSTALNO I PAŽLJIVO ODGOVORITE NA SVAKO OD DOLJE NAVEDENIH PITANJA.**

Molimo da **ZAOKRUŽITE** **JEDAN ODGOVOR** KOJI NAJBOLJE ODGOVARA POSTAVLJENOM PITANJU

1. Koji od ponuđenih odgovora najbolje opisuje bolove u kralješnici posljednjih šest mjeseci?
  - Bez bolova
  - Blago
  - Umjereno
  - Umjereno do jako
  - Jako
  
2. Koji od ponuđenih odgovora najbolje opisuje bolove u kralješnici u posljednjih mjesec dana?
  - Bez bolova
  - Blago
  - Umjereno
  - Umjereno do jako
  - Jako

3. Jeste li bili pretjerano nervozni posljednjih šest mjeseci?

- Nikada
- Vrlo malo
- Nešto vremena
- Većinu vremena
- Stalno

4. Kako biste se osjećali da Vaša kralješnica izgledom ostane jednaka današnjoj?

- Jako sretno
- Sretno
- Ni sretno ni nesretno
- Pomalo nezadovoljno
- Vrlo nezadovoljno

5. Koliko ste trenutno tjelesno aktivni?

- Nepokretan
- Bez aktivnosti
- Lagana aktivnost i lagani sportovi
- Umjeren aktivnost i umjereni sportovi
- Puna aktivnost bez ograničenja

6. Kako izgledate u odjeći?

- Vrlo dobro
- Dobro
- Zadovoljavajuće
- Loše
- Vrlo loše

7. Jeste li se osjećali nezadovoljno u proteklih šest mjeseci tako da Vas ništa nije moglo razveseliti?

- Vrlo često
- Često
- Ponekad
- Rijetko
- Nikada

8. Imate li bolove u kralješnici dok mirujete?

- Vrlo često
- Često
- Ponekad
- Rijetko
- Nikada

9. Koji je trenutno stupanj Vaše aktivnosti u školi?

- 100% normalan
- 75% normalan
- 50% normalan
- 25% normalan
- 0% normalan

10. Koji od sljedećih odgovora najbolje opisuje Vaš trup, definiran kao ljudsko tijelo bez glave i ekstremiteta?

- Vrlo dobro
- Dobro
- Zadovoljavajuće
- Loše
- Vrlo loše

11. Koji od sljedećih odgovora najbolje opisuje uzimanje lijekova protiv bolova (analgetici) u kralješnici?

- Nikada
- Analgetici tjedno ili manje (primjerice: Aspirin, Paracetamol ili Lupocet, Ibuprofen)
- Analgetici svakodnevno
- Opioidni analgetici tjedno ili manje
- Opioidni analgetici svakodnevno

12. Ograničava li bol u kralješnici aktivnosti u kući ili oko kuće?

- Nikada
- Rijetko
- Ponekad
- Često
- Vrlo često

13. Jeste li se osjećali mirno i spokojno posljednjih šest mjeseci?

- Cijelo vrijeme
- Većinu vremena
- Ponekad
- Vrlo malo vremena
- Nikada

14. Utječe li izgled i stanje Vaše kralješnice na odnose s okolinom?

- Ne utječe
- Lagano
- Blago
- Umjereno
- Jako

15. Imate li Vi ili Vaša obitelj financijskih poteškoća zbog Vaše kralješnice?

- Jako
- Umjereno
- Blago
- Vrlo blago
- Bez poteškoća

16. Jeste li se osjećali loše raspoloženo ili potišteno proteklih šest mjeseci?

- Nikada
- Rijetko
- Ponekad
- Često
- Vrlo često

17. Jeste li u posljednja tri mjeseca zbog bolova u kralješnici izostajali iz škole ili bili ograničeni u obavljanju kućanskih poslova?

- 0 dana
- 1 dan
- 2 dana
- 3 dana
- 4 ili više dana

18. Ograničava li Vas stanje kralješnice u druženju i izlascima s članovima obitelji/prijateljima?

- Nikada
- Rijetko
- Ponekad
- Često
- Vrlo često

19. Osjećate li se privlačnim s trenutnim izgledom Vaše kralješnice?

- Da, vrlo
- Da, prilično
- Ni privlačno ni neprivlačno
- Ne, ne puno
- Ne, uopće

20. Jeste li bili sretni u proteklih šest mjeseci?

- Ne, uopće
- Vrlo malo vremena
- Neko vrijeme
- Većinu vremena
- Čitavo vrijeme

21. Jeste li zadovoljni rezultatima liječenja Vaše kralješnice?

- Vrlo zadovoljni
- Zadovoljni
- Ni zadovoljan ni nezadovoljan
- Nezadovoljan
- Vrlo nezadovoljan



22. Biste li se ponovno liječili na isti način da imate isto stanje?

- Da - sigurno
- Vjerojatno da
- Nisam siguran
- Vjerojatno ne
- Sigurno ne

Hvala Vam što ste ispunili ovaj upitnik.

Ako želite, slobodno napišite komentar ili prijedlog.

## 12.5 Oswestry upitnik nesposobnosti za križobolju

Molimo da ispunite ovaj upitnik. On je načinjen da nam pojasni kako bol u kralješnici utječe na aktivnosti svakodnevnog života.

Imam „kroničnu bol“ ili bol koja me smeta 3 mjeseca ili više:

- Da
- Ne

**Molimo da odgovorite na pitanja koja slijede tako da obilježite samo jedan odgovor koji najbolje opisuje Vaše trenutno stanje.**

(Možete smatrati da više od jednog odgovora opisuje Vaše stanje, ali je jako važno da izaberete samo jedan koji trenutno bolje odgovara Vašem stanju.)

### Odjeljak 1: Intezitet boli

- Mogu podnositi bol bez korištenja lijekova protiv boli. ( 0 bodova)
- Bol je jaka, ali mogu bez korištenja lijekova protiv boli. ( 1 bod)
- Lijekovi protiv boli u potpunosti pomažu. (2 boda)
- Lijekovi protiv bolova umjerno pomažu. (3 boda)
- Lijekovi protiv bolova samo malo pomažu. (4 boda)
- Lijekovi protiv bolova mi ne pomažu i stoga ih ne koristim. ( 5 bodova)

### Odjeljak 2: Higijena

- Mogu sve obavljati samostalno bez pojave boli. (0 bodova)
- Mogu sve obavljati samostalno, ali to uzrokuje dodatnu bol. ( 1 bod)
- Bol je prisutna, sporiji sam i moram biti oprezniji. ( 2 boda)
- Potrebna mi je pomoć, ali većinu stvari samostalno obavljam. (3 boda)
- Potrebna mi je svakodnevna pomoć u većini stvari dnevne njege. ( 4 boda)
- Ne mogu se obući, oprati bez poteškoća i ostajem u krevetu. (5 bodova)

### Odjeljak 3: Dizanje tereta

- Mogu dignuti teške terete bez pogoršanja boli. (0 bodova)
- Mogu dignuti teške terete, ali to uzrokuje pogoršanje boli. (1 bod)
- Bol mi onemogućava dizanje teških tereta s poda, ali ih mogu podignuti ako su npr. na stolu. (2 boda)
- Bol mi onemogućava dizanje teških tereta, ali mogu podignuti lagane ili terete srednje težine ako su podignuti npr. na razinu stola. (3 boda)
- Mogu podignuti samo lagane terete. (4 boda)
- Ne mogu podignuti ni nositi terete bezobzira na težinu. (5 bodova)

#### **Odjeljak 4: Hodanje**

- Bol nema utjecaj na hodaње bez obzira na udaljenost. ( 0 bodova)
- Bol mi ne dopušta hodaње više od 1 kilometra. ( 1 bod)
- Bol mi ne dopušta hodaње više od 0.5 kilometara. (2 boda)
- Bol mi ne dopušta hodaње više od 0,25 kilometara. ( 3 boda)
- Mogu hodati samo uz upotrebu štapa ili štaka. ( 4 boda)
- Većinu vremena provodim u krevetu i moram puzati to kupaone. ( 5 bodova)

#### **Odjeljak 5: Sjedenje**

- Mogu sjediti u bilo kojoj stolici bez pogoršanja bolova. (0 bodova)
- Mogu sjediti samo u svojoj omiljenoj stolici koliko god vremena želim. ( 1 bod)
- Zbog boli ne mogu sjediti više od 1 sata. (2 boda)
- Zbog boli ne mogu sjediti više od pola sata. (3 boda)
- Zbog boli ne mogu sjediti više od 10 minuta. (4 boda)
- Zbog boli uopće ne mogu sjediti. (5 bodova)

#### **Odjeljak 6: Stajanje**

- Mogu stajati neograničeno vrijeme bez pogoršanja bolova. (0 bodova)
- Mogu stajati neograničeno vrijeme, ali se bol pogoršava. (1 bod)
- Zbog boli ne mogu stajati duže od 1 sata. (2 boda)
- Zbog boli ne mogu stajati duže od 30 minuta. (3 boda)
- Zbog boli ne mogu stajati duže od 10 minuta. (4 boda)
- Zbog boli uopće ne mogu stajati. (5 bodova)

#### **Odjeljak 7: Spavanje**

- Bol nema učinak na kvalitetu sna. (0 bodova)
- Dobro spavam samo uz tablete protiv bolova. (1 bod)
- Čak i kada pijem tablete protiv bolova spavam manje od 6 sati. (2 boda)
- Čak i kada pijem tablete protiv bolova spavam manje od 4 sata. (3 boda)
- Čak i kada pijem tablete protiv bolova spavam manje od 2 sata. (4 boda)
- Zbog boli uopće ne spavam. (5 bodova)

#### **Odjeljak 8: Društveni život**

- Moj društveni život je potpuno normalan i ne osjećam dodatne bolove. (0 bodova)
- Moj društveni život je normalan, ali bolovi se povećavaju. ( 1 bod)
- Bol nema utjecaja na moj društveni život, ali ograničava zahtjevnije aktivnosti kao što je plesanje. (2 boda)
- Bol ograničava moj društveni život i ne izlazim često. (3 boda)
- Bol ograničava moj društveni život, uglavnom sam kod kuće. (4 boda)
- Zbog boli nemam društveni život. (5 bodova)

## **Odjeljak 9: Putovanje**

- Mogu putovati bilo gdje bez pojačane boli. (0 bodova)
- Mogu putovati bilo gdje, ali osjećam pojačanu bol. (1 bod)
- Bol je jaka, ali mogu podnijeti putovanje koje traje preko 2 sata. (2 boda)
- Bol me ograničava u putovanjima koja traju manje od 1 sata. (3 boda)
- Bol me ograničava u kratkim, prijeko potrebnim putovanjima koja traju manje od 30 minuta. (4 boda)
- Bol onemogućava sva putovanja izuzev posjeta liječniku ili bolnici. (5 bodova)

***Zahvaljujemo što ste ispunili ovaj upitnik!***