

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

Ν. ΡΟΪΔΗΣ

Ο μεσοσπονδύλιος δίσκος δρα σταθεροποιητικά στη σπονδυλική στήλη, καθώς συνδέει παρακείμενα σπονδυλικά σώματα. Επιτρέπει την κίνηση μεταξύ των σπονδύλων, η οποία προσδίδει ευκαμψία στη σπονδυλική στήλη. Επίσης, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση και την ανακατανομή των φορτίων που ασκούνται σε αυτήν. Με την αύξηση της ηλικίας επέρχονται σημαντικές μεταβολές στον όγκο, το σχήμα, τη δομή και τη σύνθεση των μεσοσπονδύλιων δίσκων, οι οποίες επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό την κινητικότητα και τις μηχανικές ιδιότητες της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ).

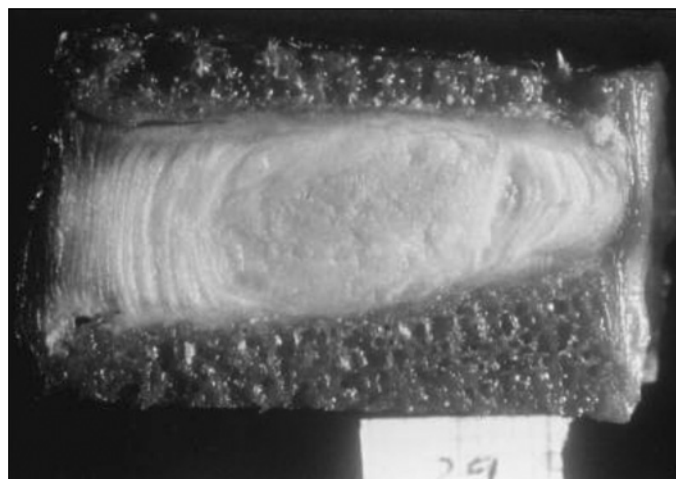
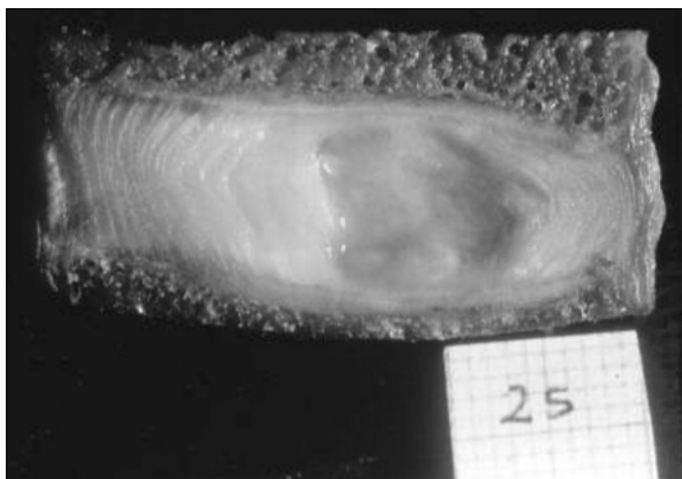
Η δυσλειτουργία της ΣΣ και το άλγος που αυτή συνεπάγεται μεταβάλλονται με την πάροδο της ηλικίας. Τα παιδιά ή οι έφηβοι σπάνια αναφέρουν επίμονη ή υποτροπιάζουσα οσφυαλγία ή δυσκαμψία που περιορίζει τη φυσιολογική τους κινητικότητα. Αντίθετα, στους μεσήλικες και τους ηλικιωμένους τα παραπάνω προβλήματα αποτελούν πολύ συχνά μέρος της καθημερινότητάς τους.

Η εξωτερική επιφάνεια του ινώδους δακτυλίου έχει έναν αριθμό νευρικών απολήξεων και το δισκικό άλγος μπορεί να οφείλεται είτε σε ανώμαλη μηχανική διέγερση μετά από οπίσθια προβολή του πυρηνικού υλικού είτε σε διάσπαση του εσωτερικού τμήματος του δίσκου. Επίσης, μπορεί να οφείλεται σε μεταβολές της βιοχημείας του μεσοσπονδύλιου δίσκου σε κυτταρικό επίπεδο. Το δισκικό, λοιπόν, άλγος οφείλεται σε συνδυασμό τόσο της μηχανικής βλάβης όσο και της βιολογικής αντίδρασης σε αυτήν^{1,2}.

Η συσχέτιση των κλινικών αυτών προβλημάτων με τις μεταβολές του μεσοσπονδύλιου δίσκου λόγω γήρανσης παραμένει ακόμη ασαφής, αλλά κανένα άλλο στοιχείο της ΣΣ ή του μυοσκελετικού συστήματος δεν υφίσταται τόσο σημαντικές αλλαγές με την πάροδο της ηλικίας όσο ο μεσοσπονδύλιος δίσκος^{9,10}.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΟΜΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΔΟ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Ο όγκος και το σχήμα του μεσοσπονδύλιου δίσκου μεταβάλλονται με την ανάπτυξη του ατόμου, καθώς επίσης και μετά τη σκελετική ωρίμανση¹⁰. Μετά τη γέννηση αυξάνουν ταχέως η διάμετρος και το ύψος του δίσκου σε συνάρτηση με την αύξηση της σπονδυλικής στήλης. Οι επερχόμενες μεταβολές μετά τη σκελετική ωρίμανση ποικίλλουν τόσο μεταξύ των ατόμων όσο και μεταξύ διαφορετικών μεσοσπονδύλιων δίσκων. Αυτές οι μεταβολές δεν έχουν πλήρως συσχετιστεί με τις αλλαγές της δομής και της σύνθεσης των ιστών. Παρόλα αυτά, οι πρωταρχικές αλλαγές στον όγκο και το σχήμα του δίσκου λόγω της σκελετικής ωρίμανσης περιλαμβάνουν την απώλεια του ύψους ή την προβολή του κεντρικού δίσκου μέσα στο σπονδυλικό σώμα, με μια παράλληλη μείωση του ύψους του ινώδους δα-



Εικόνα 1. Μακροσκοπική εμφάνιση των σταδίων προοδευτικής εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου – στάδια I και II.

κυλίου και συνακόλουθο “buckling ή bulging”.

Οι μεταβολές της δομής και της σύνθεσης προηγούνται αλλά και συνοδεύουν τις μεταβολές της αδρής μορφολογίας του δίσκου. Οι αλλαγές του μεγέθους, της αιματικής παροχής, της σύνθεσης και ειδικότερα της οργάνωσης και της συγκέντρωσης πρωτεογλυκανών⁷ και νερού άρχονται κατά τη διάρκεια της αύξησης και της ανάπτυξης, σαφώς νωρίτερα από την εμφάνιση οποιουδήποτε στοιχείου δισκικής εκφύλισης, και έτσι δημιουργείται η βάση των μεταβολών που επιτελούνται ως συνέπεια της σκελετικής ωριμότητας. Υπό το πρίσμα αυτό, οι μεταβολές του δίσκου με την ηλικία αρχίζουν αμέσως μετά τη γέννηση. Όλα τα ιστικά στοιχεία του δίσκου και των τελικών πλακών μεταβάλλονται κατά τη διαδικασία της γήρανσης^{9,10,19} αλλά οι πιο εκτεταμένες αλλαγές συμβαίνουν στον πηκτοειδή πυρήνα, όπου ο αριθμός των ζώντων κυττάρων και η συγκέντρωση του νερού και των πρωτεογλυκανών μειώνονται σε συνδυασμό με το θρυμματισμό των πρωτεογλυκανικών αθροισμάτων^{10,13}. Όλοι οι δίσκοι παρουσιάζουν παρόμοιες μεταβολές γήρανσης, αλλά ο βαθμός και η έκταση ποικίλλει τόσο μεταξύ του ίδιου όσο και μεταξύ διαφορετικών ατόμων. Συνεπώς, συγκεκριμένοι δίσκοι μπορεί να υφίστανται πρώιμες ή και όψιμες μεταβολές και να μην ακολουθούν τη συνήθη χρονική αλληλουχία και διάρκεια των φάσεων της δισκικής γήρανσης και εκφύλισης. Σε μερικά άτομα, η εκφύλιση ενός ή περισσότερων δίσκων προχωρά ταχύτερα από ό,τι στους άλλους δίσκους ή τους δίσκους άλλων ατόμων της ίδιας ηλικίας²².

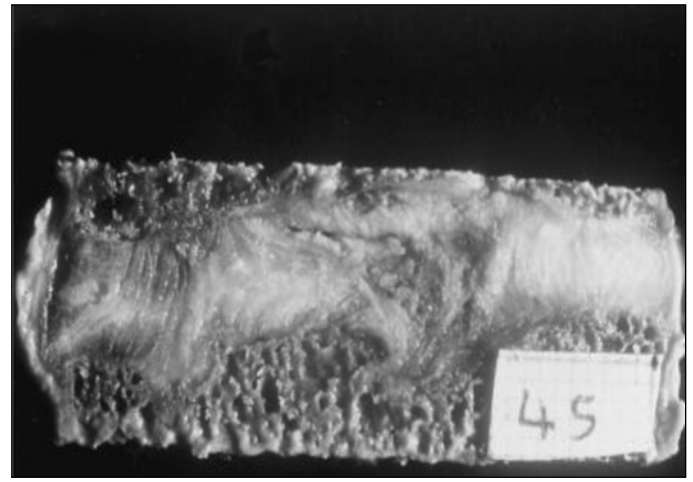
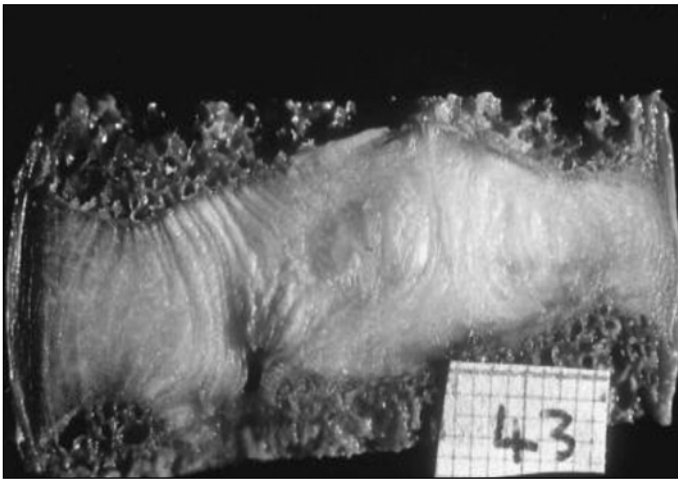
Σε μια πρόσφατη μελέτη¹⁷ οι συγγραφείς παρουσιάζουν για πρώτη φορά τη συσχέτιση των μεταβολών με την πάροδο της ηλικίας, σε επίπεδο τόσο μακροσκοπικό και ιστολογικό όσο και μοριακής βιολογίας, με τη χρήση πλήρων διατομών της ΟΜΣΣ. Επιβεβαιώνουν την άποψη ότι

η δισκική εκφύλιση ξεκινά κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής και κατά συνέπεια μόνο η πρόληψη της δισκικής βλάβης μπορεί να αναστείλει την εκφύλιση και τις συνέπειές της. Φαινοτυπικές μεταβολές των χονδροκυττάρων του πυρήνα, όπως ελέγχονται με το κολλαγόνο τύπου IV σε νέους ενήλικες με ελάσσονες αλλοιώσεις και με το κολλαγόνο τύπου X σε πιο προχωρημένες αλλοιώσεις, υποδηλώνουν σαφείς κυτταρικές αντιδράσεις, πιθανώς σε απάντηση του αυξημένου οξειδωτικού φορτίου. Ο βαθμός αυτού του οξειδωτικού φορτίου αντανακλάται στον τύπο χρώσης της CML, η οποία με τη σειρά της υποδηλώνει ότι ο μεσοσπονδύλιος δίσκος υφίσταται συσσώρευση φορτίων που πιθανώς οδηγούν σε μεταβολή των ιδιοτήτων των κολλαγόνων ινιδίων και κατά συνέπεια ιστική καταστροφή.

Η εναπόθεση της CML (N methylcarboxylation of lysyl residues) αναδείχθηκε ως ο καλύτερος δείκτης παρακολούθησης των εξελισσόμενων μεταβολών κατά τη διαδικασία της γήρανσης και της εκφύλισης.

Βρεφική ηλικία

Κατά τη γέννηση υπάρχουν σαφώς καθορισμένες τελικές πλάκες υαλώδους χόνδρου που διαχωρίζουν το δίσκο από τα σπονδυλικά σώματα. Το εξωτερικό τμήμα του ινώδους δακτυλίου αποτελείται από πυκνά στρώματα ινών κολλαγόνου που διατάσσονται περιφερικά και εισδύουν στις χόνδρινες τελικές πλάκες των σπονδύλων. Παράλληλα, παρατηρούνται και ελαστικές ίνες, οι οποίες διατάσσονται παράλληλα στα κολλαγόνα ινίδια. Μικρά αιμοφόρα αγγεία μπορεί να ανευρεθούν μεταξύ των πετάλων του εξωτερικού ινώδους δακτυλίου και ειδικότερα στις οπισθοπλάγιες περιοχές του δίσκου σε συνάφεια με



Εικόνα 2. Μακροσκοπική εμφάνιση των σταδίων προοδευτικής εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου – στάδια III και IV.

τις χόνδρινες πλάκες. Συχνά παρατηρούνται και αιμοφόρα αγγεία στον εσωτερικό ινώδη δακτύλιο. Πολυάριθμες περιαγγειακές και ελεύθερες νευρικές απολήξεις υπάρχουν στα περιφερικά στρώματα του ινώδους δακτυλίου. Ο πυρήνας αποτελεί το μισό τμήμα του δίσκου και περιέχει ιστό προερχόμενο κυρίως από τη νωτιαία χορδή, μια μαλακή ζελατινώδους υφής μεσοκυττάρια ουσία που περιβάλλει τα αθροίσματα των κυττάρων της νωτιαίας χορδής. Η μεσοκυττάρια ουσία του πυρήνα περιέχει λίγα κολλαγόνα ινίδια και σπάνια ελασίνη μέσα σε ένα άφθονο δίκτυο υπερκορεσμένων με νερό πρωτεογλυκανών. Σε όλη τους την έκταση οι δισκικοί ιστοί του νεογέννητου παρουσιάζουν ομοιόμορφη, μικρή διάμετρο. Τα αθροίσματα των πρωτεογλυκανών που προέρχονται από τον ινώδη δακτύλιο του νεογέννητου και από τις χόνδρινες τελικές πλάκες εμφανίζουν την ίδια δομή με τα αθροίσματα από υαλώδη χόνδρο⁸⁻¹⁰.

Τα αθροίσματα των πρωτεογλυκανών του πηκτοειδούς πυρήνα ομοιάζουν μόνο κατά το 1/3 με τα μεγάλα αθροίσματα. Τα υπόλοιπα 2/3 αποτελούνται από αθροίσματα aggrecan, στα οποία συνήθως δεν υπάρχει το κεντρικό νημάτιο υαλουρονικού οξέος.

Παιδική και εφηβική ηλικία

Κατά τη διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης, ο δισκικός όγκος αυξάνει σε πολλαπλάσιο βαθμό και έτσι αυξάνεται και η απόσταση μεταξύ των κεντρικών περιοχών του δίσκου και των περιφερικών αιμοφόρων αγγείων. Στον ίδιο χρόνο, τα αγγεία του ινώδους δακτυλίου και των τελικών πλακών μειώνονται σε αριθμό αλλά και σε μέγεθος. Το ινοχόνδρινο στοιχείο του ινώδους δακτυλίου αυξάνει σε μέγεθος, αλλά κατά τη διάρκεια της πρώιμης φάσης

της εφηβείας ο πηκτοειδής πυρήνας αποτελεί ακόμη το 50% του μεγέθους του δίσκου και μπορεί εύκολα να διαχωριστεί από τον ινώδη χόνδρο του εσωτερικού δακτυλίου. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, ο αριθμός των κυττάρων της νωτιαίας χορδής ελαττώνεται και κύτταρα τύπου χονδροκυττάρων εμφανίζονται στις κεντρικές περιοχές του δίσκου.

Περισσότερα κολλαγόνα ινίδια εμφανίζονται στον πυρήνα και αυξάνει τόσο η μέση διάμετρος όσο και η ποικιλομορφία των ινιδίων όλων των δισκικών στοιχείων. Η αναλογία των πρωτεογλυκανών που σχηματίζουν συσσωματώματα και το μέγεθος της aggregation των πρωτεογλυκανών ελαττώνονται και μεγάλα αθροίσματα πρωτεογλυκανών παρόμοια με αυτά του αρθρικού χόνδρου εξαφανίζονται^{8,9,19}. Κατά την εφηβεία, οι πρωτεογλυκάνες του πηκτοειδή πυρήνα αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από αθροίσματα της aggregation και μη συναθροισθέντων πρωτεογλυκανών. Η μείωση της συγκέντρωσης των λειτουργικών συνδετικών πρωτεϊνών (functional link protein) ίσως εξηγεί εν μέρει μερικές από τις αλλαγές των πρωτεογλυκανικών αθροισμάτων.

Ενήλικη ζωή

Με την ολοκλήρωση της σκελετικής ωριμότητας πολλά από τα εναπομείναντα περιφερικά αιμοφόρα αγγεία εξαφανίζονται. Το εξωτερικό τμήμα του ινώδους δακτυλίου παραμένει στο ίδιο περίπου μέγεθος, αλλά ο ινοχόνδρινος εσωτερικός δακτύλιος επεκτείνεται σε βάρος του πηκτοειδούς πυρήνα. Σε μερικά τμήματα του ινώδους δακτυλίου αναπτύσσεται μυξωματώδης εκφύλιση με συνοδό απώλεια της φυσιολογικής οργάνωσης των ινιδίων κολλαγόνου. Ρήξεις και σχισμές εμφανίζονται στο δίσκο και

μπορεί να επεκτείνονται από τις περιφερικές στις κεντρικότερες περιοχές. Ο πυρήνας γίνεται σκληρός και λευκός, με παράλληλη αύξηση της συγκέντρωσης και της διαμέτρου των ινιδίων κολλαγόνου. Ο αριθμός των ζώντων κυττάρων σε όλα τα τμήματα του δίσκου ελαττώνεται ραγδαία και ειδικότερα στις κεντρικές περιοχές^{8,10}. Ελάχιστα κύτταρα νωτιαίας χορδής παραμένουν και οι κεντρικές περιοχές του πυρήνα περιέχουν διάσπαρτα κύτταρα, τα οποία μοιάζουν με χονδροκύτταρα (chondrocytelike cells). Ελαττώνεται η συγκέντρωση των πρωτεογλυκανών⁷ και του νερού, αλλά αυξάνεται η συγκέντρωση των μη κολλαγονικών πρωτεϊνικών στοιχείων και πυκνό κοκκώδες υλικό αθροίζεται στη μεσοκυττάρια ουσία. Αν και το υλικό αυτό βρίσκεται σε όλη τη μεσοκυττάρια ουσία, εμφανίζει υψηλή συγκέντρωση στις περιοχές άμεσης γεινίας με τα κύτταρα. Η σύνθεση του υλικού αυτού δεν έχει καθοριστεί, αλλά ίσως περιέχει προϊόντα αποδομής μορίων της μεσοκυττάριας ουσίας μαζί με μη κολλαγονικές πρωτεΐνες. Η εναπόθεσή του στη μεσοκυττάρια ουσία ίσως να είναι εν μέρει υπεύθυνη για την αύξηση της συγκέντρωσης των μη κολλαγονικών πρωτεϊνών με την πρόοδο της ηλικίας.

Τελικά, οι μεταβολές που παρατηρούνται στο δισκικό ιστό μετά την ολοκλήρωση της σκελετικής ωρίμανσης φαίνεται ότι ελαττώνουν τη δομική ακεραιότητα του δίσκου και συνεπώς συμβάλλουν σε αλλαγές του δισκικού όγκου και σχήματος, αυξάνοντας την πιθανότητα κήλης δίσκου⁸.

Γεροντική ηλικία

Κατά τη διάρκεια του τελικού σταδίου της ενήλικης ζωής, το τμήμα του δίσκου εσωτερικά του εξωτερικού ινώδους δακτυλίου γίνεται μια δύσκαμπτη ινοχόνδρινη πλάκα. Το ύψος του δίσκου μπορεί να μειωθεί περαιτέρω, όπως επίσης και να σχηματιστούν σχισμές και ρήξεις στην κεντρική περιοχή του. Η περιοχή του πυρήνα μπορεί και σε αυτό το στάδιο να είναι αναγνωρίσιμη από τη μικρή διάμετρο, τη λιγότερο πυκνή διάταξη των ινιδίων κολλαγόνου, από τη διαταραχή της οργάνωσής τους και από την παραμονή ελάχιστων ζώντων κυττάρων. Η μείωση του ύψους και οι μεταβολές της σύνθεσης του δίσκου επηρεάζουν την κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης και μεταβάλλουν την επαλληλία και τα φορτία που εφαρμόζονται στις μεσοσπονδύλιες διαρθρώσεις, τους συνδέσμους και τους παρασπονδυλικούς μυς. Αυτές οι μεταβολές ίσως συμβάλλουν στην απώλεια της κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης με την πάροδο της ηλικίας και στη δημιουργία σπονδυλικής στένωσης και εκφύλισης των μεσοσπονδυλίων διαρθρώσεων^{7,8,13,19,20}.

Σε μια προσπάθεια διερεύνησης της εσωτερικής εμβιομηχανικής του δίσκου¹⁴⁻¹⁶ σε συνάρτηση με την επίδραση της γήρανσης και της εκφύλισης, ο Adams¹⁻⁶ δια-

πίσωσε ότι επέρχονται ορισμένες σημαντικές μεταβολές στις παραμέτρους της δισκικής λειτουργίας. Διαπιστώθηκε, λοιπόν, ελάττωση της διαμέτρου της κεντρικής υδροστατικής περιοχής του δίσκου, του επονομαζόμενου «λειτουργικού πυρήνα», κατά 50% και της πίεσης στην προαναφερόμενη περιοχή κατά 30%. Το πλάτος του λειτουργικού ινώδους δακτυλίου αυξήθηκε κατά 80% και το μέγεθος των μέγιστων τιμών των συμπιεστικών φορτίων αυτής της περιοχής κατά 160%. Οι επιδράσεις της γήρανσης και της εκφύλισης ήταν πιο έκδηλες στα επίπεδα του O4-O5 και διαπιστώθηκε μεγαλύτερη επίδραση στον οπίσθιο ινώδη δακτύλιο σε σχέση με τον πρόσθιο. Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι οι δομικές αλλαγές του ινώδους δακτυλίου και των τελικών πλακών οδηγούν σε μια μεταφορά φορτίων από τον πυρήνα στον οπίσθιο ινώδη δακτύλιο. Οι υψηλές συγκεντρώσεις φορτίων στον ινώδη δακτύλιο μπορεί να προκαλέσουν άλγος και να οδηγήσουν σε περαιτέρω ρήξεις και διαταραχή της δομικής ακεραιότητας του δίσκου. Και ενώ θεωρητικά το άλγος από μια ρήξη του οπίσθιου ινώδους δακτυλίου θα μπορούσε να ανακουφιστεί με τη χρήση μιας εξωτερικής οστεοσύνθεσης της σπονδυλικής στήλης με σκοπό την αποφόρτιση αυτής της συγκεκριμένης περιοχής του δίσκου, νεότερες μελέτες¹² αποδεικνύουν ότι κάτι τέτοιο δεν είναι πάντα δυνατό.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Οι Adams και συν.^{1,2,6} μετά από την περάτωση μιας εμβιομηχανικής δοκιμασίας που αποσκοπούσε στη μελέτη της επίδρασης της γήρανσης και της εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου σε σχέση με την κατανομή των φορτίων στο εσωτερικό του μεσοσπονδύλιου δίσκου πωματικών δοκιμίων ΟΜΣΣ, ανέλυσαν τους μεσοσπονδύλιους δίσκους των δοκιμίων αυτών και προσπάθησαν να ταξινομήσουν τα ευρήματά τους.

Προτείνουν την ύπαρξη σταδίων προοδευτικής εκφύλισης (εικόνες 1,2).

- Στάδιο I: Ύπαρξη λευκού δίσκου χωρίς την παρουσία σημείων δομικής βλάβης του ινώδους δακτυλίου ή των τελικών πλακών. Ο διαχωρισμός μεταξύ του ινώδους δακτυλίου και του ηκτοειδούς πυρήνα είναι δυνατός, αλλά μόνο στις οβελιαίες τομές. Σε αυτές, ο ηκτοειδής πυρήνας φαίνεται να έχει ζελατινώδη υφή ή και να είναι διαφανής.

- Στάδιο II: Δίσκος κρεμώδους όψεως χωρίς την παρουσία σημείων δομικής βλάβης. Ο πυρήνας εμφανίζεται ινώδης και μάλλον κτρινωπός, αλλά ακόμη μαλθακός. Διαπιστώνεται η ακεραιότητα των πεταλίων του ινώδους δακτυλίου.

- Στάδιο III: Υπάρχουν σημεία ρήξης του ινώδους δακτυλίου ή των τελικών πλακών. Ο πυρήνας ανευρίσκεται

ινώδης, ξηρός και πολύ συχνά αποχρωματισμένος. Ο ινώδης δακτύλιος συχνά παρουσιάζει ρωγμές και διαπιστώνεται η παρουσία οστεοφύτων κοντά στα όρια των σπονδυλικών σωμάτων. Οι τελικές πλάκες παρουσιάζουν κοίλωση προς την πλευρά του μεσοσπονδύλιου δίσκου.

- **Στάδιο IV:** Η μεγάλη διαταραχή της αρχιτεκτονικής εμποδίζει τη σαφή διάκριση μεταξύ του ινώδους δακτύλιου και του πυρήνα. Ο δίσκος, συνήθως, ανευρίσκεται στενωμένος και ο πυρήνας ινώδης και καφεοειδούς απόχρωσης. Ο δακτύλιος παρουσιάζει μεγάλες περιφερικές ή ακτινικές ρήξεις. Οι τελικές πλάκες είναι συμπιεσμένες κεντρικά ή ανευρίσκονται κατεστραμμένες. Συχνά διαπιστώνεται η ύπαρξη οστεοφύτων.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΩΝ

Η ανάπτυξη προσεγγίσεων, όπως η διέγερση της αναγέννησης του δισκικού ιστού ή η επιβράδυνση της διαδικασίας της εκφύλισης, απαιτεί όχι μόνο κατανόηση των ηλικιοεξαρτώμενων μεταβολών, αλλά και κατανόηση των αιτιών που οδηγούν σε αυτές τις μεταβολές. Οι μηχανισμοί που πιθανώς συντελούν στην επίτευξη αυτών των μεταβολών περιλαμβάνουν τη μείωση της θρέψης, την ελάτπωση της συγκέντρωσης των ζώντων κυττάρων, την κυτταρική γήρανση, την τροποποίηση των πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας μετά τη μετάφραση (post-translational protein modification), τη συσσώρευση προϊόντων αποδομής των μακρομορίων, την κόπωση και τη μηχανική αποτυχία της μεσοκυττάριας ουσίας^{8,13}. Αν και κάθε μηχανισμός από τους προαναφερόμενους μπορεί να μεταβάλλει τη δομή και τη σύνθεση του μεσοσπονδύλιου δίσκου, δεν έχει ακόμα καθοριστεί η σχετική αξία καθενός καθώς και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους.

Ελάτπωση κυτταρικής θρέψης

Υπεύθυνη για τις σημαντικές αλλαγές των κυττάρων του κεντρικού δίσκου και της μεσοκυττάριας ουσίας είναι η ελάτπωση της κυτταρικής θρέψης¹³. Τα κύτταρα του δίσκου διατρέφονται μέσω της μεσοκυττάριας ουσίας με διάχυση θρεπτικών συστατικών από τα αιμοφόρα αγγεία της περιφέρειας του ινώδους δακτύλιου και των σπονδυλικών σωμάτων. Η αύξηση του όγκου του μεσοσπονδύλιου δίσκου κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης σε συνδυασμό με την προοδευτική ελάτπωση του αριθμού των αρτηριών που αιματώνουν την περιφέρεια του δίσκου και πιθανώς η ασβεστοποίηση των τελικών πλακών παρεμποδίζουν την παροχή θρεπτικών ουσιών και την απομάκρυνση των προϊόντων αποδομής. Στον ίδιο χρόνο, η αιματική παροχή της περιφέρειας του δίσκου ελαττώνεται, συσσωρεύονται προϊόντα αποδομής των μακρομορίων της μεσοκυττάριας ουσίας και μειώνεται η συγκέντρωση

νερού. Όλα τα παραπάνω εμπλέκονται στη διαδικασία διάχυσης διαμέσου της μεσοκυττάριας ουσίας, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της κυτταρικής διατροφής. Επιπλέον, αυξάνει και η συγκέντρωση των γαλακτικών ως αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής και της ελαττωμένης απομάκρυνσης του γαλακτικού οξέος λόγω της χαμηλής τάσης του οξυγόνου, με τελικό αποτέλεσμα την πτώση του pH. Η ελάτπωση του pH δυσχεραίνει τον κυτταρικό μεταβολισμό και τις βιοσυνθετικές λειτουργίες και μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο. Οι παράγοντες που επηρεάζουν το εύρος και τη βαρύτητα των ηλικιοεξαρτώμενων μεταβολών του μεσοσπονδύλιου δίσκου με έμμεση επίδραση στην κυτταρική διατροφή περιλαμβάνουν την αυξημένη φόρτιση του δίσκου λόγω των αυξημένων απαιτήσεων, την ακινητοποίηση, τις δονήσεις ή τη σπονδυλική παραμόρφωση. Παράγοντες άμεσης παρεμπόδισης της αιματικής παροχής αποτελούν το κάπνισμα, οι αγγειακές παθήσεις και ο σακχαρώδης διαβήτης⁸⁻¹⁰.

Ελάτπωση συγκέντρωσης ζώντων κυττάρων

Η παρεμπόδιση της διατροφής των κεντρικών περιοχών του δίσκου και η συνοδός μείωση των επιπέδων του pH επηρεάζουν άμεσα την κυτταρική βιωσιμότητα. Μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποδεικνύουν ότι η αναλογία των νεκρωτικών κυττάρων αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας. Σε μεσοσπονδύλιους δίσκους βρεφών και νεογνών δεν ανευρέθησαν μορφολογικά σημεία νέκρωσης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 2% των κυττάρων του ηκτοειδούς πυρήνα, ενώ σε μεσοσπονδύλιους δίσκους εφήβων και νεαρών ενηλίκων το 50% των κυττάρων του ηκτοειδούς πυρήνα ήταν νεκρωτικά. Σε ηλικιωμένους το ποσοστό αυτό προσεγγίζει το 80%^{13,19,21}.

Κυτταρική γήρανση

Αν και οι μεταβολές της λειτουργικότητας των κυττάρων του δίσκου δεν έχουν πλήρως μελετηθεί⁸, η ελάτπωση των κυτταρικών λειτουργιών συμβάλλει στην εκφύλιση, όπως συμβαίνει και σε άλλους ιστούς. Ακόμη και χωρίς τη μείωση της κυτταρικής διατροφής, πολλά φυσιολογικά διαφοροποιημένα κύτταρα γηράσκουν με την πάροδο της ηλικίας. Παραμένουν ζωντανά, αλλά χάνουν την ικανότητα αντιγραφής του DNA και πιθανώς μερικές ή και όλες τις συνθετικές τους ικανότητες καθώς και άλλες ειδικές λειτουργίες. Πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι αυτές οι μεταβολές της κυτταρικής λειτουργικότητας αποτελούν το αποτέλεσμα αλλαγών γονιδιακής έκφρασης και ότι παράγοντες μεταγραφής, πρωτεΐνες οι οποίες δεσμεύουν ειδική αλληλουχία νουκλεοτιδίων του DNA και καθορίζουν τη γονιδιακή έκφραση, είναι οι ρυθμιστικοί παράγοντες των ηλικιοεξαρτώμενων αυτών με-

ταβολών. Εάν η αναγνώριση των ειδικών γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την κυτταρική γήρανση είναι εφικτή, τότε ίσως είναι πιθανή και η μεταβολή της δρατικότητας των προαναφερόμενων παραγόντων μεταγραφής, με σκοπό τη διακοπή ή και την αναστροφή των διαδικασιών κυτταρικής εκφύλισης⁹.

Πρωτεϊνική τροποποίηση

Με την πρόοδο της ηλικίας παρατηρείται μια τάση μείωσης της ελαστικότητας και της ισχύος της μεσοκυττάριας ουσίας του συνδετικού ιστού και προφανώς και του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Κάποιες από αυτές τις αλλαγές ίσως να είναι το αποτέλεσμα της μετασυνθετικής τροποποίησης των πρωτεϊνικών τμημάτων της ελαστίνης, των πρωτεογλυκανών και ειδικότερα των κολλαγονικών μακρομορίων της μεσοκυττάριας ουσίας. Αυτές οι μεταβολές και ειδικότερα η ανάπτυξη διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ των μορίων του κολλαγόνου (collagen cross-linking), ίσως συντελούν στην ιστική εκφύλιση.

Οι αυξημένοι διασταυρούμενοι δεσμοί (nonenzymic glycation or lipid peroxidation) προκαλούν αυξημένη καφεοειδή χρώση με την αύξηση της ηλικίας και κυρίως μεταβάλλουν τις μηχανικές ιδιότητες του δίσκου. Επιπρόσθετα, με τις δυνάμεις επιδράσεις τους στις ιστικές μηχανικές ιδιότητες μπορεί να προκαλέσουν και κυτταρική διέγερση (glycation products), συμπεριλαμβανομένων και των χονδροκυττάρων, προς έκκριση κυτοκινών και πρωτεασών που συνεισφέρουν στην ιστική εκφύλιση. Η αναστολή ορισμένων αντιδράσεων (glycation reactions) φαίνεται ότι μπορεί να παρεμποδίσει τουλάχιστον μερικές από τις ηλικιοεξαρτώμενες μεταβολές των κολλαγονικών ιστών, συμπεριλαμβανομένων των αιμοφόρων αγγείων και των νεύρων^{8,9}.

Συσσωρευση προϊόντων αποδομής μακρομορίων μεσοκυττάριας ουσίας

Κατά τη διάρκεια της ζωής, νεοσχηματισμένα μόρια μεσοκυττάριας ουσίας αντικαθιστούν τα παλαιότερα, τα οποία υφίστανται ενζυμική αποδόμηση. Με το πέρασμα του χρόνου και την αύξηση της ηλικίας^{8,10,13} η συσσωρευση μερικώς διασπασμένων μορίων ίσως προκαλεί μεταβολή των ιστικών ιδιοτήτων, συμπεριλαμβανομένης και της διάχυσης των θρεπτικών συστατικών και των μεταβολικών διαμέσου της μεσοκυττάριας ουσίας. Η συσσωρευση προϊόντων αποδομής ίσως να εμπλέκεται με τη διαδικασία σχηματισμού και σύνθεσης των νεοπαραγόμενων μορίων. Για παράδειγμα, η συσσωρευση των συνδετικών με το υαλουρονικό οξύ τμημάτων των πυρηνικών πρωτεϊνών των πρωτεϊνογλυκανικών αгреκάνων (hyaluronate binding fragments of proteoglycan aggrecan core proteins) παρεμποδίζει το σχηματισμό πρωτεϊνογλυκανικών αθροισμάτων. Η συσσωρευση προϊόντων

αποδομής είναι πιθανότερο να συμβεί σε ιστούς χωρίς αιματική παροχή, οι οποίοι παρουσιάζουν χαμηλό ρυθμό διάχυσης διαμέσου της μεσοκυττάριας ουσίας τους, όπως τα κεντρικά τμήματα του μεσοσπονδύλιου δίσκου.

Μηχανική αποτυχία μεσοκυττάριας ουσίας

Η φυσιολογική κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης απαιτεί φόρτιση και παραμόρφωση των μεσοσπονδύλιων δίσκων, η οποία ακολουθείται από επάνοδο στο αρχικό σχήμα. Επιπλέον, η διατήρηση της όρθιας θέσης ελαττώνει το ύψος του δίσκου λόγω της μετακίνησης ύδατος εκτός της μεσοκυττάριας ουσίας του μεσοσπονδύλιου δίσκου^{1,3-6}. Η παρατεταμένη κατάκλιση επαναφέρει το αρχικό σχήμα και το μέγεθος των δίσκων με την επάνοδο του ύδατος εντός της μεσοκυττάριας ουσίας. Οι επαναλαμβανόμενες παραμορφώσεις του δίσκου οδηγούν σε πιθανή μηχανική αποτυχία της μεσοκυττάριας ουσίας. Αυτή η αποτυχία μπορεί να εκδηλώνεται με την ύπαρξη σχισμών, ρωγμών, μυξοειδούς εκφύλισης ή με την ύπαρξη μεταβολών όπως θρυμματισμό των πρωτεογλυκανών και ρήξη των κολλαγονικών ινιδίων. Οι αλλαγές αυτές της μεσοκυττάριας ουσίας μπορεί να επιφέρουν αυξημένη φόρτιση των κυττάρων, η οποία παραβιάζει τη φυσιολογική λειτουργία τους.

Οι αλλαγές του δίσκου με την ηλικία τροποποιούν την ικανότητα επαναφοράς του δισκικού ιστού μετά από μια αρχική παραμόρφωση και κατά συνέπεια οδηγούν σε μεγαλύτερη ευπάθεια και στον κίνδυνο προοδευτικής μηχανικής αποτυχίας. Η απώλεια πρωτεϊνογλυκανών και ύδατος από τη μεσοκυττάρια ουσία προκαλεί μεγαλύτερη φόρτιση του κολλαγονικού δικτύου. Οι τροποποιήσεις των κολλαγονικών πρωτεϊνών, η ελαττωμένη συγκέντρωση ύδατος και η συσσωρευση προϊόντων αποδομής επιφέρουν ακόμη μεγαλύτερη ευπάθεια του κολλαγονικού δικτύου. Η ελάττωση της διατροφής, των ζώντων κυττάρων και η κυτταρική γήρανση σε συνδυασμό με τις μεταβολές της μεσοκυττάριας ουσίας τροποποιούν την κυτταρική ικανότητα διόρθωσης των βλαβών των μακρομορίων της μεσοκυττάριας ουσίας^{8,9,17-21}.

ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΔΙΣΚΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Αν και οι ηλικιοεξαρτώμενες μεταβολές του ανθρώπινου μεσοσπονδύλιου δίσκου είναι αναπόφευκτες, η αναγέννησή του ίσως είναι τελικά εφικτή. Μετά από πειραματικές μελέτες¹¹ αποδείχθηκε ότι η ενζυμική διάσπαση των φυσιολογικών κεντρικών δισκικών περιοχών διέγειρε την αναγέννηση ενός νέου ιστού, ακόμα και σε πιο ηλικιωμένα πειραματόζωα. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η απομάκρυνση της “παλαιάς” μεσοκυττάριας ουσίας επέτρεψε τον πολλαπλασιασμό των κυττά-

ρων και τη σύνθεση μιας νέας μεσοκυττάριας ουσίας. Η επάνοδος στενωμένων ανθρώπων μεσοσπονδύλιων δίσκων μετά από έγχυση ενζύμων δεν έχει ακόμη επιτευχθεί συστηματικά, πιθανώς λόγω της ποικιλίας στην έκταση της δισκικής εκφύλισης και στην επιτυγχανόμενη ενζυμική διάχυση, αλλά και λόγω του περιορισμένου αριθμού των ζώντων κυττάρων και των μηχανικών περιορισμών που εμποδίζουν την επάνοδο στις αρχικές διαστάσεις. Παρόλα αυτά, η ενζυμική αφαίρεση εκφυλισμένων δίσκων σε συνδυασμό με άλλες στρατηγικές, όπως εμφύτευση τεχνητής μεσοκυττάριας ουσίας, αυξητικών παραγόντων και μεσεγχυματικών κυττάρων ή χονδροκυττάρων, έχει δυννητικά την πιθανότητα επαναφοράς ενός βιώσιμου και φυσιολογικού δισκικού ιστού.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι άνθρωποι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι υφίστανται σημαντικές μεταβολές με την πρόοδο της ηλικίας και συνεπώς μεταβάλλεται η κινητικότητα της σπονδυλικής στήλης και υπάρχει η τάση δημιουργίας κηλών ή/και εκφύλισης των μεσοσπονδύλιων διαρθρώσεων (facets). Οι έως τώρα μελέτες υποδεικνύουν ότι οι πιο πρώιμες και εκτεταμένες αλλαγές συμβαίνουν στις κεντρικές περιοχές του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Οι πρώτες γνωστές μεταβολές περιλαμβάνουν το θρυμματισμό των πρωτεογλυκανών, τη μείωση της συγκέντρωσής τους και της συγκέντρωσης του ύδατος, καθώς και τη μείωση του αριθμού των ζώντων κυττάρων. Οι μεταβολές αυτές προηγούνται αλλά και συνοδεύουν την εμφάνιση περιοχών μυξωματώδους εκφύλισης του ινώδους δακτυλίου, την απώλεια της ζελατινώδους υφής της μεσοκυττάριας ουσίας του πηκτοειδούς πυρήνα, την ανάπτυξη ρήξεων και σχισμών, όπως επίσης τις μεταβολές του σχήματος και του συνολικού μεγέθους. Η αλληλουχία των γεγονότων στη μεσοκυττάρια ουσία των κεντρικών τμημάτων του δίσκου υποδηλώνει ότι η απώλεια της οργάνωσης των πρωτεογλυκανών, πιθανώς λόγω αλλαγής της κυτταρικής βιοσυνθετικής λειτουργίας και της συσσώρευσης προϊόντων αποδομής, οδηγεί σε ελάττωση της συγκέντρωσης των πρωτεογλυκανών και σε συνοδό απώλεια της ικανότητας διατήρησης του ύδατος της μεσοκυττάριας ουσίας. Αυτή η ακολουθία των γεγονότων επιφέρει αύξηση της φόρτισης του κολλαγονικού πλαισίου, επισπεύδοντας τη μηχανική αποτυχία της μεσοκυττάριας ουσίας και την απώλεια του σχήματος και της μηχανικής λειτουργίας του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Οι ηλικιοεξαρτώμενες αυτές μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα την προοδευτική απώλεια της φυσιολογικής ιστικής κατασκευής, της σύνθεσης, της βιολογικής και μηχανικής λειτουργίας και πιθανώς αποτελούν μια μορφή εκφύλισης.

Ένας αριθμός διαφορετικών μηχανισμών επιταχύνουν

ή συνεισφέρουν στη φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης του μεσοσπονδύλιου δίσκου, όπως η ελάττωση της κυτταρικής θρέψης - ιδιαίτερα των κεντρικών περιοχών, η απώλεια ζώντων κυττάρων, η κυτταρική γήρανση, η τροποποίηση των πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας μετά τη διαδικασία της μετάφρασης (post translational), η συσσώρευση προϊόντων αποδομής καθώς και η μηχανική αποτυχία της μεσοκυττάριας ουσίας. Η ελάττωση της θρέψης των κεντρικών τμημάτων λόγω του αυξανόμενου μεγέθους του ανάγγειου δισκικού ιστού που επισυμβαίνει με την ανάπτυξη, η απώλεια της περιφερικής αγγείωσης και οι μεταβολές της μεσοκυττάριας ουσίας αναδεικνύονται πιο καθοριστικές. Οι μελλοντικές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες πρέπει να καθορίσουν σαφέστερα τις σχέσεις μεταξύ των μεταβολών του δίσκου που επέρχονται με τη γήρανση και της πιθανότητας δημιουργίας κήλης, απώλειας της φυσιολογικής κινητικότητας, καθώς και εμφάνισης οσφυαλγίας. Επιπλέον, πρέπει να αναγνωριστούν οι ενέργειες και τα στοιχεία εκείνα τα οποία επιταχύνουν τη δισκική εκφύλιση. Πρέπει να διεκρινιστούν, επίσης, οι μηχανισμοί πρόκλησης όλων αυτών των μεταβολών και να διερευνηθούν οι πιθανότερες επιβράδυνσης της δισκικής εκφύλισης αλλά και αναγέννησης - ιδιαίτερα των κεντρικών τμημάτων - του ανθρώπινου μεσοσπονδύλιου δίσκου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adams MA, McNally DS, Nolan P. «Stress» distribution inside intervertebral discs. The effects of age and degeneration. *JBJS* 1996; 78-B(6):965-972.
2. Adams MA, Dolan P. Which comes first: disc degeneration or mechanical failure? *Proc Spine Society Australia*, Cairns, November 1996.
3. Adams MA, Hutton WC. The effect of posture on the role of the apophysial joints in resisting intervertebral compressive forces. *J Bone Joint Surg (Br)* 1980; 62-B:358-362.
4. Adams MA, Hutton WC. The effect of posture on the fluid content of lumbar intervertebral discs. *Spine* 1983; 8:665-671.
5. Adams MA, McMillan DW, Green TP, Dolan P. Sustained loading generates stress concentrations in lumbar intervertebral discs. *Spine* 1996; 21:434-438.
6. Adams MA, Dolan P, Hutton WC. The stages of disc degeneration as revealed by discograms. *J Bone Joint Surg (Br)* 1986; 68B:36-41.
7. Bayliss MT, Johnstone B, O'Brien JP. Proteoglycan synthesis in the human intervertebral disc: variation with age, region and pathology. *Spine* 1988; 13:972-981.
8. Buckwalter JA. Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine* 1995; 20:1307-1314.
9. Buckwalter JA, Woo SL-Y, Goldberg VM et al. Soft tissue aging and musculoskeletal function. *J Bone Joint Surg (Am)* 1993; 75:1533-1548.
10. Buckwalter JA. Fine structural studies of the human intervertebral disc. In: White AA, Gordon SL (eds). *Idiopathic Low Back*

- Pain. CV Mosby. St. Louis 1982:108-143.
11. Bradford DS, Oegema TR, Cooper KM, Wakano K, Chao EY. Chymopapain, chemonucleolysis and nucleus pulposus regeneration. A biochemical and biomechanical study. *Spine* 1984; 9:135-147.
 12. Edwards AG, McNally DS, Mulholland RC, Goodship AE. The effects of posterior fixation on internal intervertebral disc mechanics. *J Bone Joint Surg Br* 1997.
 13. Eyre D, Benya P, Buckwalter J et al. The intervertebral disk: Basic science perspectives. In: Frymoyer JW, Gordon SL (eds). *New Perspectives on Low Back Pain*. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Park Ridge, IL 1989:147-207.
 14. McMillan DW, McNally DS, Garbutt G, Adams MA. Stress distributions inside intervertebral discs: the validity of experimental "stress profilometry". *ENGN in Medicine* 1996; 210:81-87.
 15. McNally DS, Adams MA, Goodship AE. Can intervertebral disc prolapse be predicted by disc mechanics? *Spine* 1993; 18:1525-1530.
 16. Nachemson AL. Disc pressure measurements. *Spine* 1981; 6:93-97.
 17. Nerlich AG, Schleicher ED, Boos N. Volvo Award Winner In Basic Science Studies. Immunohistologic markers for age related changes of human lumbar intervertebral discs. *Spine* 1997; 22(24):1781-2795.
 18. Ohshima H, Urban JP, Bergel DH. Effect of static load on matrix synthesis rates in the intervertebral disc measured in vitro by a new perfusion technique. *J Orthop Res* 1995; 13:22-29.
 19. Osti OL, Vernon-Roberts B, Fraser RD. Annulus tears and intervertebral disc degeneration: an experimental study using an animal model. *Spine* 1990; 15:762-767.
 20. Pearce RH. Morphologic and chemical aspects of intervertebral disc aging. In: Buckwalter JA, Goldberg VM, Woo SL-Y (eds). *Musculoskeletal Soft Tissue Aging: Impact on Mobility*. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Rosemont, IL 1993:363-379.
 21. Tanaka M, Nakahara S, Inoue H. A pathologic study of discs in the elderly: separation between the cartilaginous endplate and the vertebral body. *Spine* 1993; 18:1456-1462.
 22. Vernon-Roberts B. Disc pathology and disease states. In: Ghosh P (ed). *The biology of the intervertebral disc*. Volume II. CRC Press Inc. Boca Raton, Florida 1988:73-119.