

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ

Θ. ΠΑΤΣΙΑΟΥΡΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι σταθεροποιούν τη σπονδυλική στήλη, συνδέοντας τους παρακείμενους σπονδύλους, ενώ ταυτόχρονα επιτρέπουν κίνηση μεταξύ αυτών, προσδίδοντας έτσι ευκαμψία. Ταυτόχρονα όμως, απορροφούν και κατανέμουν τα εφαρμοζόμενα φορτία επί της ΣΣ.

Όλοι οι μεσοσπονδύλιοι δίσκοι υφίστανται διαφοροποιήσεις σε όγκο, σχήμα, δομή και σύνθεση, που οδηγούν σε μείωση της σπονδυλικής κίνησης και ευκαμψίας και επηρεάζουν αρνητικά τις μηχανικές ιδιότητες της σπονδυλικής στήλης.

Αυτές όμως οι αλλαγές του μεσοσπονδύλιου δίσκου είναι μέρος της φυσιολογικής γήρανσης. Κανένα άλλο στοιχείο του μυοσκελετικού συστήματος δε διαφοροποιείται τόσο με τη γήρανση, όσο ο μεσοσπονδύλιος δίσκος.

Υπάρχει, όμως, συσχέτιση της δισκικής εκφύλισης και του πόνου;

Πρόσφατες ερευνητικές εργασίες^{5,10} προώθησαν την κατανόηση των ηλικιακά εξαρτώμενων αλλαγών στη δομή, τη λειτουργία, το μεταβολισμό και τη διατροφή του μεσοσπονδύλιου δίσκου, καθώς και των μηχανισμών που θεωρούνται υπεύθυνοι για τη δισκική γήρανση και εκφύλιση.

Αυτές οι πληροφορίες δίνουν δυναμικές απαντήσεις στα ερωτήματα: Τι προκαλεί τη δισκική εκφύλιση; Συνεισφέρει ή συσχετίζεται η δισκική εκφύλιση με τη χρόνια ή περιοδική οσφυαλγία;

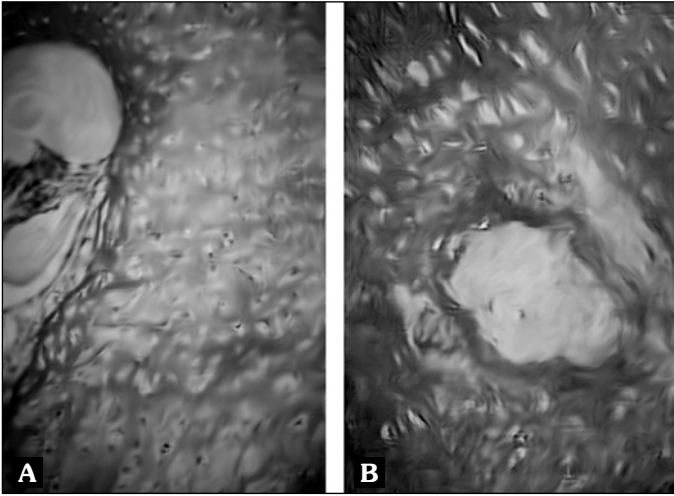
ΓΗΡΑΝΣΗ ΤΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

Ο όγκος και το σχήμα του δίσκου αλλάζουν κατά την ανάπτυξη (απώλεια του δισκικού ύψους, προβολή του δίσκου μέσα στο σπονδυλικό σώμα, μείωση του ύψους του ινώδους δακυλίου).

Το είδος και ο ρυθμός αυτών των αλλαγών διαφέρουν τόσο μεταξύ των ατόμων όσο και μεταξύ των δίσκων.

Οι αλλαγές στη δομή και τη σύνθεση του δίσκου προηγούνται των αλλαγών της αδρής μορφολογίας του. Οι αλλαγές στο μέγεθος του δίσκου, την αγγειακή παροχή και τη σύνθεση όσον αφορά στη διάταξη και τη σχέση πρωτεογλυκανών και νερού, πραγματοποιούνται κατά την ανάπτυξη και την ενηλικίωση, πολύ πριν εμφανισθεί εκφύλιση.

Στην πραγματικότητα, οι ηλικιακά εξαρτώμενες αλλαγές αρχίζουν αμέσως μετά τη γέννηση. Οι πιο εκτεταμένες συμβαίνουν στον πηκτοειδή πυρήνα μετά την ηλικία των 20 ετών, όπου παρατηρείται μείωση των βιώσιμων κυττάρων και της συγκέντρωσης πρωτεογλυκανών και νερού. Οι αλλαγές αυτές συνδέονται με τη διάσπαση της αλυσίδας των



Εικόνα 1. Τελικές χόνδρινες πλάκες. **A.** Με αιμοφόρα αγγεία. **B.** Χωρίς αιμοφόρα αγγεία. (Nerlich et al. Spine 1997.)

πρωτεογλυκανών και με την αύξηση των συγκεντρώσεων του κολλαγόνου και των μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών⁶.

Ο μεσοσπονδύλιος δίσκος είναι ο μεγαλύτερος ανάγχειος ιστός στο ανθρώπινο σώμα (Urban, Nachemson et al 1977). Κανένα άλλο στοιχείο της ΣΣ ή του μυοσκελετικού συστήματος δεν υφίσταται τόσες δραματικές αλλαγές με την αύξηση της ηλικίας, όσο ο μεσοσπονδύλιος δίσκος.

Έχει μοναδικές ιδιότητες διάχυσης, η δε διατροφή του (κύτταρα του πυρήνα) ακόμη και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται σε κρίσιμο σημείο.

Διαφοροποιήσεις όπως μικροτραύματα ή μεταβολικές διαταραχές οδηγούν σε σημαντικό “stress” των κυττάρων του πυρήνα, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου και γλυκοξειδωση. Αποτέλεσμα αυτών είναι η συγκέντρωση ουσιών σε ανάγγειο ιστό και το χαμηλό “remodeling” των ιστών.

Μεσοσπονδύλιος δίσκος νεογέννητου

Κατά τη γέννηση, οι χόνδρινες τελικές πλάκες διαχωρίζουν το δισκικό ιστό από τα σώματα των σπονδύλων. Το εξωτερικό χείλος του ινώδους δακτυλίου αποτελείται από κυκλοτερή στρώματα ινιδίων κολλαγόνου τα οποία διατρυπούν τις χόνδρινες τελικές πλάκες. Μικρά αιμοφόρα αγγεία βρίσκονται μεταξύ των πετάλων του εξωτερικού ινώδους δακτυλίου και ιδιαίτερα στις οπίσθιες-έξω περιοχές του δίσκου και πλησίον των τελικών πλακών. Σποραδικά, μερικά από αυτά διαπερνούν τον έσω ινώδη δακτύλιο (εικόνα 1)¹¹.

Επίσης, στα περιφερικά στρώματα του ινώδους δακτυλίου βρίσκονται πολυάριθμες περιαγγειακές και ελεύθερες νευρικές απολήξεις.

Ο πυρήνας καταλαμβάνει το ήμισυ του δίσκου και αποτελείται κυρίως από ιστό της νωτιαίας χορδής, ενώ ο διαχωρισμός πυρήνα και ινώδους δακτυλίου είναι εμφανής (εικόνα 2).

Η συγκέντρωση των πρωτεογλυκανών στον ινώδη δακτύλιο και στην τελική πλάκα του νεογέννητου και του παιδιού είναι όμοια με αυτή του υαλώδους χόνδρου. Η θεμέλια ουσία του πυρήνα περιέχει λίγα ινίδια κολλαγόνου.

Μεσοσπονδύλιος δίσκος παιδιού και εφήβου

Η αύξηση του όγκου και της διαμέτρου του δίσκου κατά τη διάρκεια της σκελετικής ανάπτυξης αυξάνει την απόσταση των κεντρικών περιοχών του δίσκου από τα περιφερικά αγγεία. Στον ίδιο χρόνο, τα αγγεία του ινώδους δακτυλίου και της τελικής πλάκας γίνονται μικρότερα και περιορίζονται σε αριθμό.

Ο ηκτοειδής πυρήνας καταλαμβάνει ακόμη το μισό του δίσκου - παρά την αύξηση του ινοχόνδρινου στοιχείου - και διακρίνεται εύκολα από το έσω στρώμα του ινώδους δακτυλίου (εικόνα 2).

Ο αριθμός των κυττάρων της νωτιαίας χορδής μειώνεται και εμφανίζονται κύτταρα τύπου χονδροκυττάρων στις κεντρικές περιοχές του δίσκου. Υπάρχει μείωση του μεγέθους των αλυσίδων των πρωτεογλυκανών, οι οποίες αντικαθίστανται από βραχείες αλυσίδες μορίων και μη ενοποιημένων πρωτεογλυκανών.

Μεσοσπονδύλιος δίσκος ενήλικου

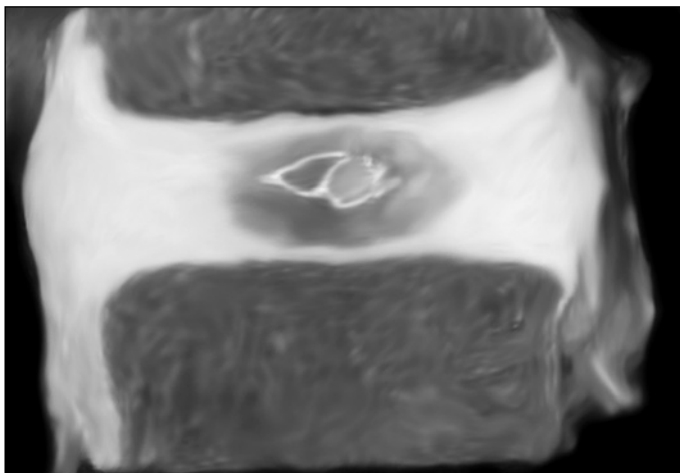
Με την ενηλικίωση πολλά από τα εναπομείναντα περιφερικά αγγεία εξαφανίζονται. Το έξω στρώμα του ινώδους δακτυλίου παραμένει το ίδιο, ενώ το έσω επεκτείνεται εις βάρος του ηκτοειδούς πυρήνα.

Παρατηρείται απώλεια της φυσιολογικής οργάνωσης των ινιδίων κολλαγόνου καθώς και βλενωδής εκφύλιση.

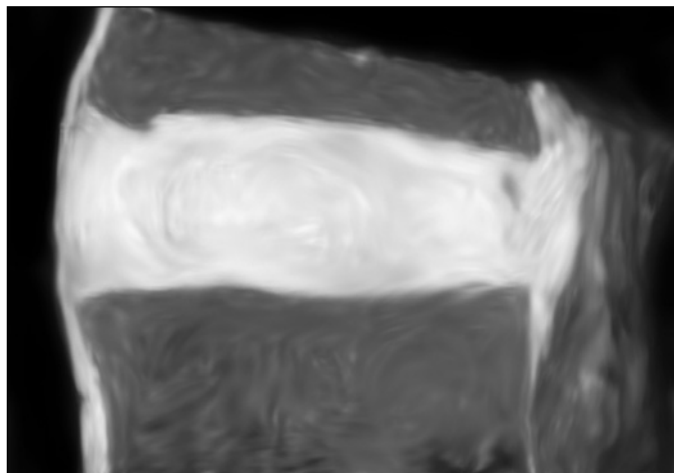
Ρωγμές κάνουν την εμφάνισή τους στο δίσκο, συχνά μεταξύ των πετάλων, και εκτείνονται από την περιφέρεια έως τις κεντρικές περιοχές του.

Ο ηκτοειδής πυρήνας γίνεται συμπαγής και λευκός αντί για μαλακός και διαφανής (εικόνα 3). Υπάρχει μείωση των βιώσιμων κυττάρων και αύξηση των χονδροκυττάρων. Η συγκέντρωση των πρωτεογλυκανών και του ύδατος μειώνεται και υπάρχει αύξηση του κολλαγόνου και συγκέντρωση πυκνού κοκκιώδους ιστού στη θεμέλια ουσία.

Η μείωση της δομικής ακεραιότητας του δίσκου οδηγεί σε αλλαγές του όγκου και του σχήματός του καθώς και σε αυξημένη πιθανότητα μηχανικής αποτυχίας, με τελική κατάληξη την κήλη.



Εικόνα 2. Μεσοσπονδύλιος δίσκος εφήβου 13 ετών. Διακρίνεται εύκολα ο πηκτοειδής πυρήνας από τον έσω δακτύλιο. (Nerlich et al. Spine 1997.)



Εικόνα 3. Μεσοσπονδύλιος δίσκος ενήλικου. Πηκτοειδής πυρήνας συμπαγής και όχι διακριτός από τον έσω ινώδη δακτύλιο. (Nerlich et al. Spine 1997.)

Μεσοσπονδύλιος δίσκος υπερηλικών

Ο δίσκος των υπερηλικών καταλήγει σε μια άκαμπτη ινοχόνδρινη πλάκα. Είναι δύσκολος, εάν όχι αδύνατος, ο διαχωρισμός μεταξύ του έσω ινώδους δακτυλίου και του πηκτοειδούς πυρήνα.

Υπάρχουν ακόμη μερικά βιώσιμα κύτταρα στο κέντρο του δίσκου, ενώ σχηματίζονται ρωγμές και μεγάλες σχισμές στο κέντρο του (εικόνα 4).

Η απώλεια του δισκικού ύψους και η διαφοροποίηση της σύνθεσης επηρεάζουν την κινητικότητα της ΣΣ. Αλλάζει η κατανομή των φορτίων που εφαρμόζονται στις διαρθρώσεις, τους συνδέσμους και τους παρασπονδυλικούς μύες.

ΕΚΦΥΛΙΣΗ

Αν και όλοι οι δίσκοι υφίστανται αλλαγές, ως αποτέλεσμα της γήρανσης, δεν παρουσιάζουν όλοι εκφύλιση.

Η δισκική εκφύλιση, η οποία είναι η ηλικιακά εξαρτώμενη αποδιοργάνωση της δομής και της σύνθεσης του δίσκου, οδηγεί σε απώλεια της μηχανικής λειτουργίας του. Η λειτουργία αυτή συνίσταται στην ικανότητα διατήρησης του ύψους, στη φυσιολογική κίνηση της ΣΣ και στην απορρόφηση και κατανομή των φορτίων.

Η προχωρημένη δισκική εκφύλιση συνοδεύεται από οστεοφύτωση των σπονδυλικών σωμάτων με αύξηση της οστικής τους πυκνότητας ή σκλήρυνσή τους, καθώς και από αρθρίτιδα των διαρθρώσεων (facets).

Στην περιφέρεια των εκφυλισμένων δίσκων αναπτύσσονται μικρά αγγεία και έχει προταθεί ότι η εκτεταμένη «βλάστηση» των αγγείων συνοδεύεται από πόνο^{5,6,10}.

Η απώλεια του δισκικού ιστού είναι αποτέλεσμα ενεργ-

γοποίησης διασπαστικών ενζύμων εντός του δίσκου και ανικανότητας των κυττάρων του να διατηρήσουν ή να αποκαταστήσουν τη θεμέλια ουσία.

Αν και το τελικό στάδιο της εκφύλισης του δίσκου μπορεί να αναγνωριστεί με απεικονιστικές μεθόδους (απλές ακτινογραφίες, CT-Scan, MRI), δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτά κριτήρια για τη διάκριση μεταξύ της γήρανσης του δίσκου και της εκφύλισης.

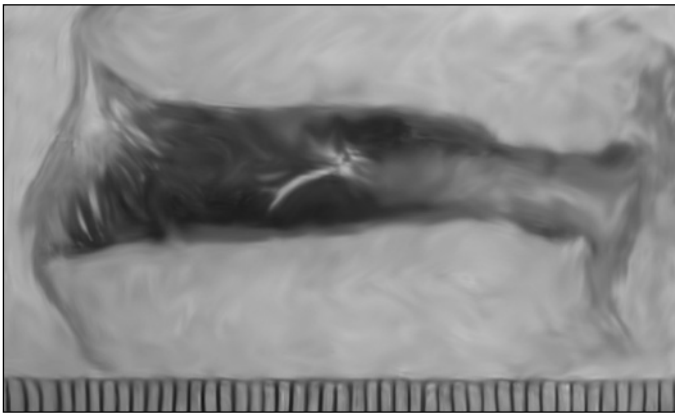
Η δισκική εκφύλιση μπορεί να είναι αποτέλεσμα επιτάχυνσης ή επιδείνωσης μιας διεργασίας που επιπροστίθεται της φυσιολογικής γήρανσης. Προς το παρόν δεν είναι δυνατή η διάκριση μεταξύ των δύο οντοτήτων - γήρανσης και εκφύλισης.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

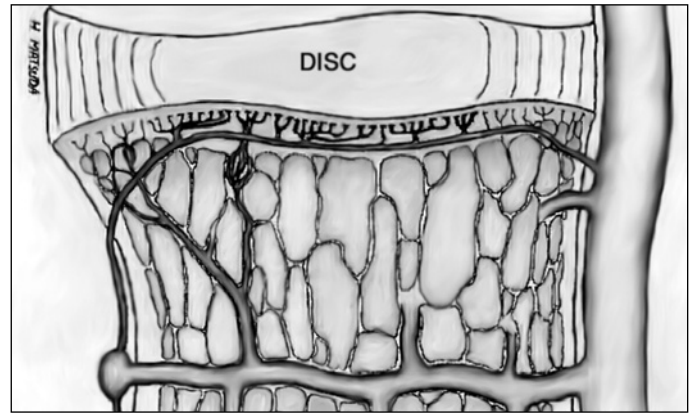
Έχει αναγνωρισθεί μια ποικιλία μηχανισμών που είναι πιθανόν να παίζουν ρόλο στην ηλικιακά εξαρτώμενη εκφύλιση του δίσκου.

Οι μηχανισμοί αυτοί είναι: η μείωση της διατροφής των κυττάρων, η μείωση της συγκέντρωσης βιώσιμων κυττάρων, η γήρανση αυτών, η μείωση της σύνθεσης και της συγκέντρωσης των πρωτεογλυκανών, η τροποποίηση των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, η ενεργοποίηση των διασπαστικών ενζύμων, η συγκέντρωση μακρομορίων από τη διάσπαση της θεμέλιας ουσίας και η αποτυχία από «κόπωση» της θεμέλιας ουσίας^{1,2,5,6}.

Αν και κάθε ένας από τους παραπάνω μηχανισμούς διαφοροποιεί τη δομή και τη σύνθεση του δίσκου, δεν έχει καθοριστεί πλήρως η σπουδαιότητα και η αλληλεπίδρασή τους.

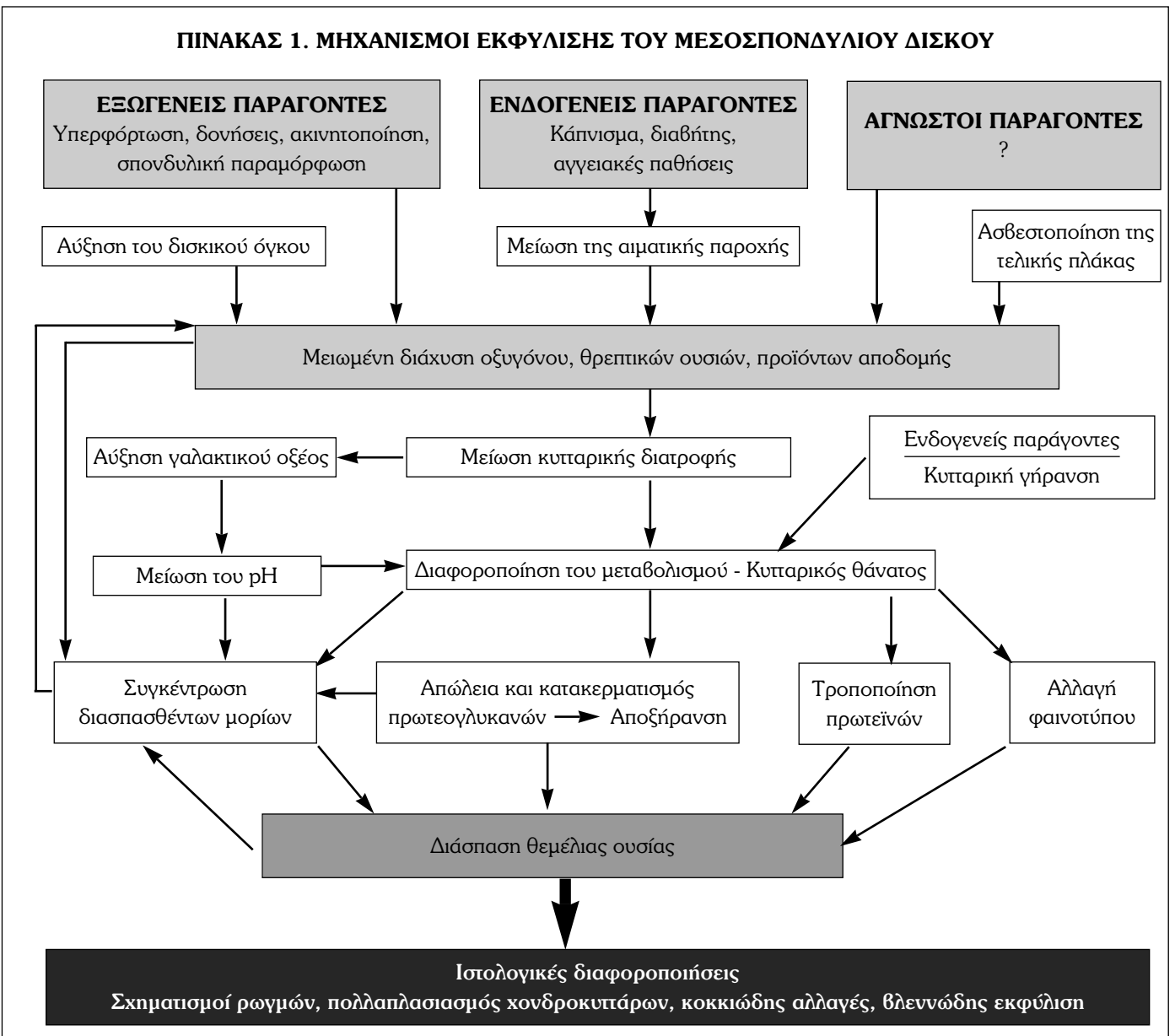


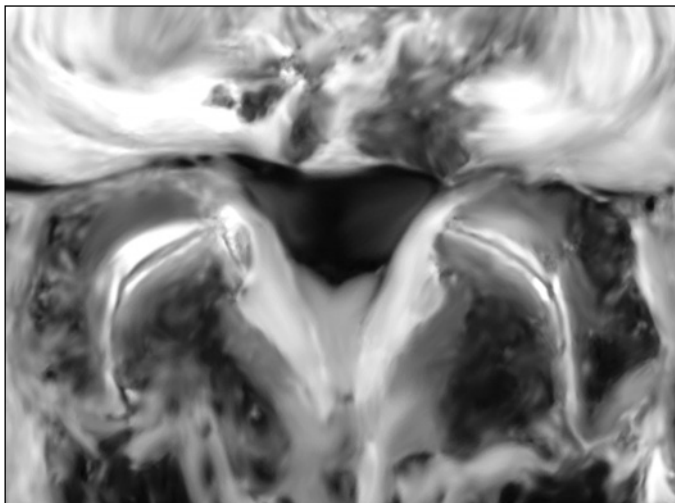
Εικόνα 4. Μεσοσπονδύλιος δίσκος υπερήλικα. Ρωγμές στον ινώδη δακτύλιο και απώλεια του ύψους. (Nerlich et al. Spine 1997.)



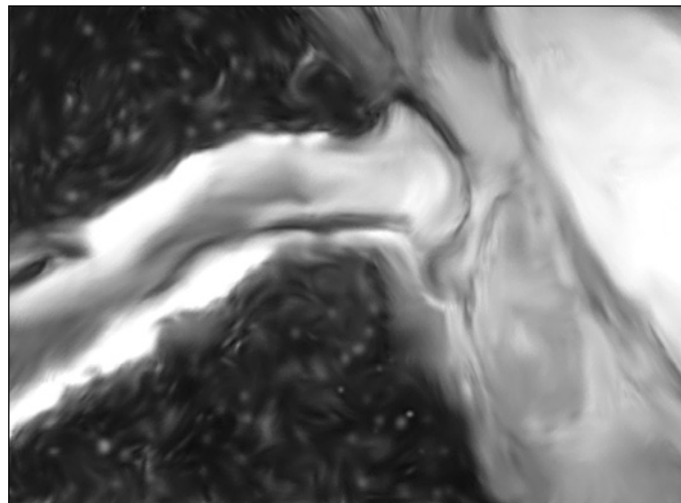
Εικόνα 5. Περιφερική αγγείωση του δίσκου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ





Εικόνα 6. Πρήξη του ινώδους δακτυλίου.



Εικόνα 7. Η δημιουργία σχισμών του ινώδους δακτυλίου προδιαθέτει σε ΚΜΔ.

Μείωση της κυτταρικής διατροφής

Θεωρείται γεγονός κριτικής σημασίας για τις αλλαγές των κυττάρων και της θεμέλιας ουσίας στο κέντρο του δίσκου. Τα κύτταρα του δίσκου βασίζονται στη διάχυση ουσιών μέσω της θεμέλιας ουσίας, από τα αιμοφόρα αγγεία στην περιφέρεια του δίσκου και εντός των σπονδυλικών σωμάτων (εικόνα 5).

Η αύξηση του όγκου του δίσκου κατά την ανάπτυξη, σε συνδυασμό με την επερχόμενη ηλικιακά μείωση του αριθμού των αρτηριολίων στην περιφέρεια του ινώδους δακτυλίου και πιθανώς η ασβεστοποίηση των χόνδρινων τελικών πλακών οδηγούν σε μείωση των θρεπτικών ουσιών και αύξηση των μεταβολικών αποβλήτων.

Η αυξημένη συγκέντρωση των μεταβολιτών, με κύριο εκπρόσωπο το γαλακτικό οξύ (αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής του συνεπεία της χαμηλής τάσης του οξυγόνου και της μειωμένης αποβολής του), οδηγεί σε μείωση του pH. Η μείωση του pH, όμως, θέτει σε κίνδυνο τον κυτταρικό μεταβολισμό και τις λειτουργίες βιοσύνθεσης και μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο.

Οι παράγοντες που αυξάνουν το βαθμό και τη σοβαρότητα των ηλικιακά εξαρτώμενων αλλαγών του μεσοσπονδύλιου δίσκου, με έμμεση διαφοροποίηση της διατροφής, είναι η αυξημένη φόρτιση του δίσκου, η ακινησία, οι δονήσεις και η σπονδυλική παραμόρφωση. Παράγοντες που επηρεάζουν άμεσα την αιματική παροχή είναι το κάπνισμα, η αγγειακή νόσος και ο διαβήτης.

Μείωση της συγκέντρωσης βιώσιμων κυττάρων

Η μείωση της διατροφής του δίσκου και η συνοδός μείωση του pH επηρεάζουν αρνητικά τη βιωσιμότητα των

κυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση της αναλογίας των νεκρωτικών κυττάρων ανάλογα με την ηλικία.

Στους δίσκους εμβρύων και νεογνών μόνο ένα 2% των κυττάρων έχουν μορφολογικά σημεία νέκρωσης. Στους δίσκους εφήβων και νεαρών ενηλίκων περισσότερα από 50% των κυττάρων του πυρήνα είναι νεκρωτικά, ενώ στους υπερήλικες το ποσοστό είναι μεγαλύτερο του 80%.

Γήρανση των κυττάρων

Ακόμα και χωρίς διαφοροποίηση της κυτταρικής διατροφής, πολλά καλά διαφοροποιημένα κύτταρα γηράσκουν με την αύξηση της ηλικίας.

Παραμένουν βιώσιμα αλλά χάνουν την ικανότητα αναπαραγωγής του DNA και πιθανώς τη μερική ή ολική συνθετική τους ικανότητα ή άλλες εξειδικευμένες λειτουργίες. Οι αλλαγές αυτές της κυτταρικής ικανότητας, σύμφωνα με πειραματικές μελέτες, υποδηλώνουν αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση⁶.

Μείωση της σύνθεσης και συγκέντρωσης των πρωτεογλυκανών

Στους ώριμους μεσοσπονδύλιους δίσκους δεν υπάρχουν αλυσίδες πρωτεογλυκανών και οι συγκεντρώσεις τους δεν είναι όμοιες με αυτές του αρθρικού χόνδρου. Αλυσίδες πρωτεογλυκανών, όμοιες με αυτές του αρθρικού χόνδρου, υπάρχουν στους δίσκους των νεογέννητων, αλλά εξαφανίζονται κατά την ωρίμανση. Η απώλεια αυτή οδηγεί σε μείωση της ικανότητας του δίσκου να διατηρεί την υψηλή συγκέντρωση νερού.

Αυτές οι αλλαγές, σε συνδυασμό με την αύξηση του

κολλαγόνου και τη συγκέντρωση μη κολλαγονούχων πρωτεϊνών, μετατρέπουν το κεντρικό τμήμα του δίσκου σε ινώδες και άκαμπτο, οδηγώντας έτσι σε μείωση της ικανότητάς του να διατηρεί το ύψος και να κατανέμει τα φορτία. Τροποποίηση των πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας οδηγεί σε απώλεια της ελαστικότητας και της αντοχής.

Η αύξηση του “cross-link” του κολλαγόνου, μέσω ενός μηχανισμού “λιπιδικής υπεροξειδωσης” ή μη ενζυμικής γλυκόλυσης, οδηγεί σε διαφοροποίηση των μηχανικών ιδιοτήτων του δίσκου. Τα προϊόντα της γλυκόλυσης μπορεί να διεγείρουν τα κύτταρα (χονδροκύτταρα) να απελευθερώσουν κυτοκίνες και πρωτεάσες, οι οποίες συνεισφέρουν στην ιστική εκφύλιση.

Ενεργοποίηση διασπαστικών ενζύμων

Σε όλη τη διάρκεια της ζωής, η σύνθεση νέων μορίων αντικαθιστά παλαιότερα, τα οποία διασπώνται ενζυμικά στη θεμέλια ουσία. Η απώλεια του δισκικού υλικού οφείλεται στην αυξημένη διάσπαση σε σχέση με τη σύνθεση. Η αιτία αυτής της ανισορροπίας μεταξύ σύνθεσης και διάσπασης είναι άγνωστη.

Συγκέντρωση διασπασθέντων μακρομορίων της θεμέλιας ουσίας

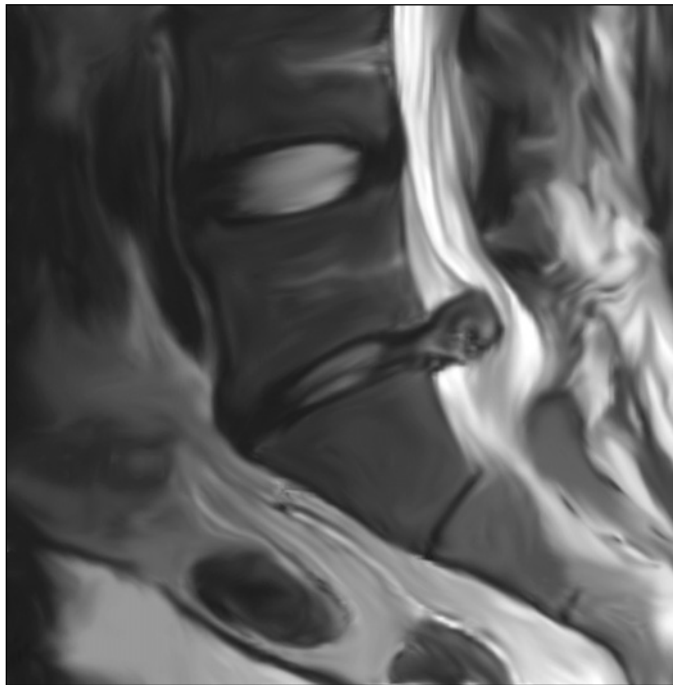
Με την αύξηση της ηλικίας, η συγκέντρωση μερικών διασπασθέντων μακρομορίων μεταβάλλει τις ιδιότητες του δίσκου, δηλαδή τη μηχανική συμπεριφορά του και τη διάχυση ουσιών και μεταβολιτών μέσω της θεμέλιας ουσίας. Αυτό οδηγεί σε αναστολή της σύνθεσης νέων μορίων, που είναι χαρακτηριστικό των ιστών που στερούνται αγγείωσης.

Αποτυχία από κόπωση της θεμέλιας ουσίας

Η φυσιολογική κίνηση της ΣΣ απαιτεί φόρτιση και παραμόρφωση των δίσκων, ακολουθούμενη από ανάκτηση του σχήματός τους. Οι επαναλαμβανόμενες παραμορφώσεις του δίσκου οδηγούν σε αποτυχία από κόπωση, η οποία εκφράζεται με ρωγμές, σχισμές ή μυξωματώδη εκφύλιση του μακρομοριακού πλαισίου της θεμέλιας ουσίας, η οποία συνίσταται σε κατακερματισμό των πρωτεογλυκανών και σε διάσπαση των ινιδίων του κολλαγόνου. Η απώλεια, όμως, πρωτεογλυκανών και νερού οδηγεί σε αύξηση των φορτίων στο δίκτυο του κολλαγόνου, το οποίο γίνεται πιο ευπρόσβλητο σε αποτυχία.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΔΙΣΚΙΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ

Η έναρξη της δισκικής εκφύλισης είναι γενικά άγνω-

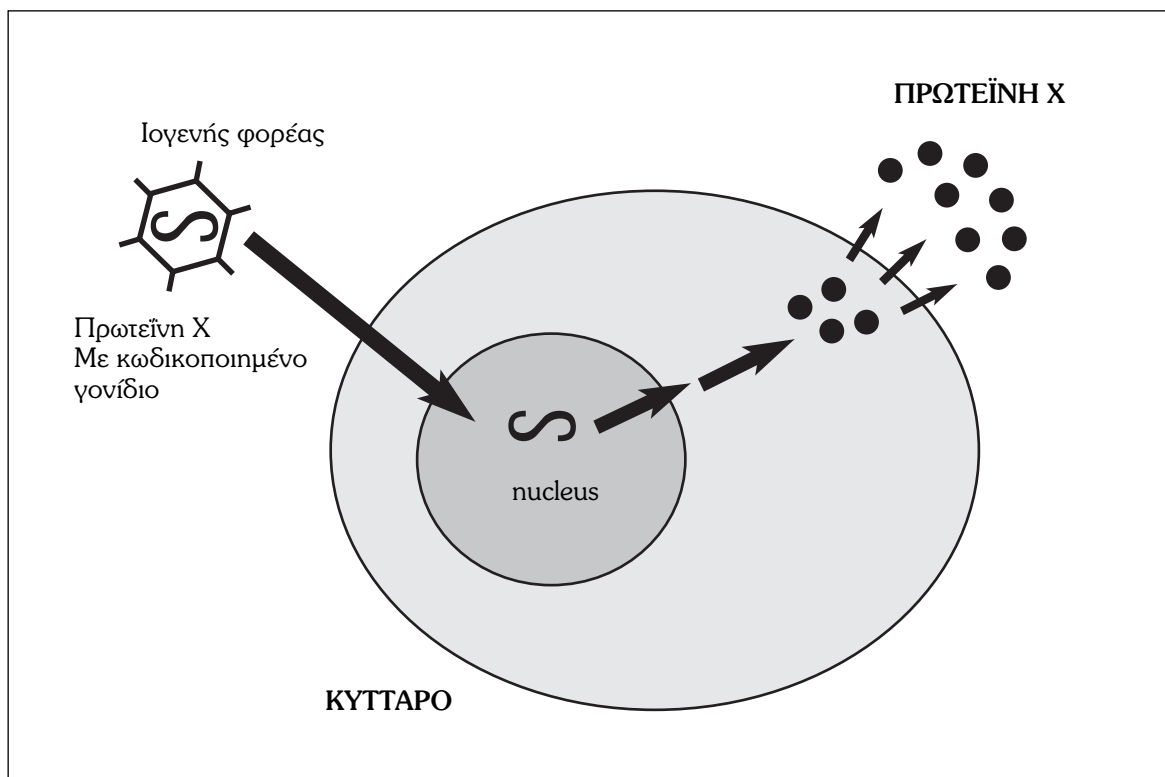


Εικόνα 8. Κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου Ο5-Ι1.

στη. Στο ερώτημα του πότε αρχίζει και εάν είναι δυνατόν να αντιμετωπιστεί προσπάθησαν να απαντήσουν οι ερευνητές A. Nerlich et al, που τιμήθηκαν με το βραβείο Volvo στις βασικές επιστήμες το 1997, με τον εντοπισμό βιολογικών δεικτών της εκφύλισης¹¹.

Είναι γνωστό ότι η πρόοδος της εκφύλισης του δίσκου, οδηγεί σε “remodeling” του κολλαγόνου. Ο σχηματισμός Carboxymethyl Lysine (CML) είναι μία εξεργασία που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του ιστικού οξειδωτικού “stress”. Η CML θεωρείται ως βιολογικός δείκτης οξειδωτικών εξεργασιών (συσσωρευμένων εντός του ιστού). Στο δίσκο, τα επακόλουθα της οξειδωτικής βλάβης συσσωρεύονται (προϊόντα γλυκοξειδωσης) με την πάροδο της ηλικίας. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε πολύ καλός συσχετισμός μεταξύ του μακροσκοπικά εκτιμηθέντα βαθμού της “Brown Degeneration” του δίσκου και της έκτασης της θετικής χρώσης για CML. Παρατηρήθηκε, επίσης, ότι η εναπόθεση CML στον ινώδη δακτύλιο συμβαίνει σε σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία από ότι στον πυρήνα, γεγονός που σημαίνει ότι ο ιστός του ινώδους δακτυλίου είναι λιγότερο επιρρεπής σε οξειδωτικές βλάβες. Ο σχηματισμός CML στα χονδροκύτταρα της τελικής πλάκας, πιθανώς ως αποτέλεσμα της ενδοκυτταρικής υπεροξειδωσης, συνέβαινε αρκετά πρώιμα, σε ηλικία δύο ετών. Αυτό σημαίνει ότι οι χόνδρινες τελικές πλάκες είναι πιο επιρρεπείς σε οξείδωση από ότι ο ινώδης δακτύλιος.

Υπήρξαν, επίσης, σημαντικές αλλαγές στον κυτταρικό φαινότυπο που εκδηλώθηκαν με την παραγωγή συγκε-



Εικόνα 9. Τα γονίδια σε πολλές περιπτώσεις κατευθύνουν τη σύνθεση πρωτεϊνών και ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ένας τύπος βιολογικού συστήματος διανομής πρωτεϊνών (Nishida et al. Spine 1999.)

κριμένων τύπων κολλαγόνου, που παράγονται από εξειδικευμένα κύτταρα, όπως κολλαγόνο τύπου X και IV τα οποία παράγονται αποκλειστικά από υπερτροφικά χονδροκύτταρα. Αυτό όμως υποδηλώνει κυτταρική διαφοροποίηση και παρατηρείται μόνο σε ενήλικες ή υπερήλικες δίσκους (δισκική εκφύλιση στο τελικό στάδιο). Υπήρξε, επίσης, σαφής ένδειξη ότι ο σχηματισμός της CML προηγείται του “remodeling” του κολλαγόνου.

Η πρώτη εναπόθεση CML παρατηρήθηκε σε άτομο 13 ετών, με κολλαγόνο φυσιολογικού τύπου¹¹.

Συμπέρασμα: Ο σχηματισμός/εναπόθεση της CML είναι ένας βιολογικός δείκτης οξειδωτικού “stress” του δίσκου, που συμπίπτει ή ακόμη προηγείται των αλλαγών της οργάνωσης του κολλαγόνου. Το ερώτημα βέβαια που προκύπτει είναι ποιες είναι οι πηγές και οι αιτίες του οξειδωτικού stress που εκδηλώνεται με την εναπόθεση της CML στη θεμέλια ουσία του δίσκου, από την εφηβική ηλικία και μετά.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

Οι αλλαγές στη δομή και τη σύνθεση, που συμβαίνουν με τη γήρανση και την εκφύλιση του δίσκου, οδηγούν σε διαφοροποίηση των μηχανικών ιδιοτήτων, η οποία εκφράζεται με αυξημένη παραμορφωσιμότητα, μείωση της υδροστατικής και οσμωτικής πίεσης, μείωση της αντοχής

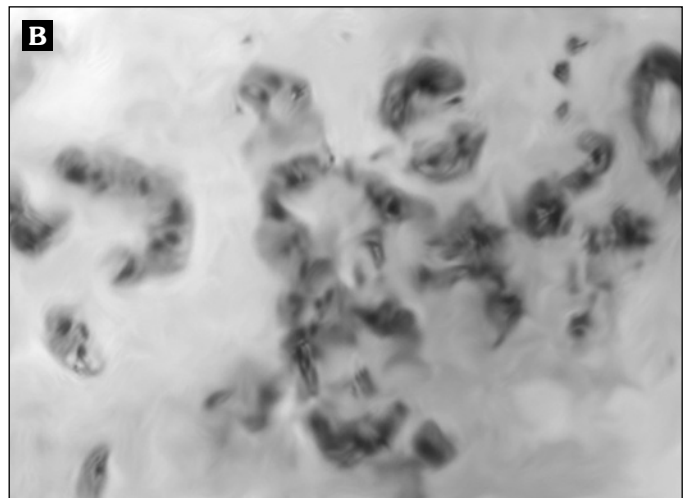
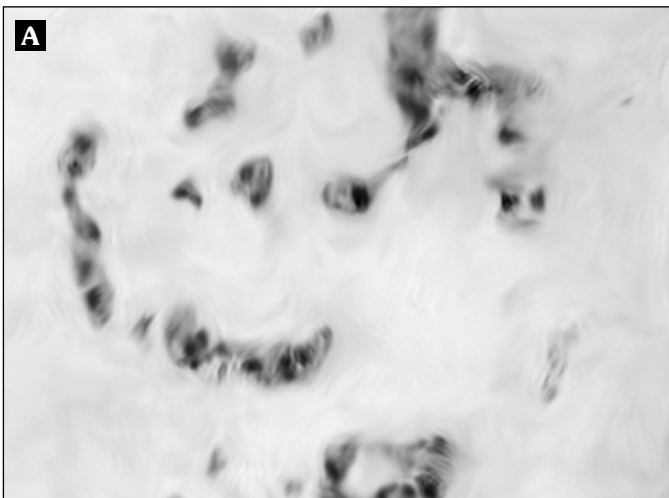
στην κόπωση και αλλαγή στον τρόπο φόρτισης του δίσκου. Η συμπεριφορά ενός φυσιολογικού δίσκου είναι όμοια με αυτή ενός γλοιώδους υγρού, ενώ ο εκφυλισμένος δίσκος παρουσιάζει αύξηση του συντελεστή διάτμησης (γίνεται πιο άκαμπτος και πιο ελαστικός).

Αυτό αναμφίβολα οφείλεται στην τροποποίηση της σύνθεσης του πυρήνα, με αύξηση του κολλαγόνου. Αυτή η τροποποίηση της συμπεριφοράς του δίσκου, από «δίκην υγρού» σε «δίκην στερεού», συνοδεύεται από μείωση της υδροστατικής πίεσης και της ικανότητας διάχυσης ενέργειας.

Η τροποποίηση των εφαρμοζόμενων δυνάμεων οδηγεί σε αυξημένα εστιακά “stresses” και καταπονήσεις, τόσο στον πυρήνα όσο και στον ινώδη δακτύλιο, με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία εστιακών βλαβών (ρήξη ινώδους δακτυλίου) (εικόνα 6).

Δείγματα ινώδους δακτυλίου με εκφύλιση δεν εμφανίζουν τον ίδιο βαθμό «ανισοτροπίας» σε συμπίεση, όπως σε τάση.

Φυσιολογικά, η ωσμωτική και η υδροστατική πίεση προστατεύουν τη στερεά θεμέλια ουσία από μεγάλα “stresses” και καταπονήσεις. Σε εκφύλιση, η απώλεια των υγρών οδηγεί σε απώλεια της πίεσης. Αυτό σημαίνει ότι η μεταφορά των φορτίων γίνεται από μηχανισμούς μη υδροστατικούς και ως εκ τούτου, μη ομοιόμορφους. Η μείωση της προστασίας από τα φορτία (stress shielding) της



Εικόνα 10. Ανοσοϊστοχημική χρώση για TGF-β1 σε αντιπροσωπευτικούς δίσκους κονίκλου. **A.** Ακέραιοι δίσκοι ελέγχου. **B.** Ένας δίσκος 1 εβδομάδα αργότερα, μετά την έγχυση του αδενοϊού (citomegalovirus) Ad/ CMV-HTGF-β1. Οι δίσκοι με την έγχυση του αδενοϊού εμφάνισαν 30 φορές μεγαλύτερη παραγωγή ενεργητικού TGF-β1, ενώ ενεργητικού + λανθάνοντος 5 φορές, σε σύγκριση με τους δίσκους της ομάδας ελέγχου.

Αυξημένη σύνθεση πρωτεογλυκανών

Μεταφορά γονιδίων → Διαφοροποίηση της βιολογικής δραστηριότητας του δίσκου → Αύξηση της σύνθεσης των πρωτεογλυκανών 100%.

θεμέλιας ουσίας, του κολλαγόνου και των πρωτεογλυκανών είναι καθοριστικοί παράγοντες στην εκφύλιση. Η διαπερατότητα είναι μια διεργασία που εξαρτάται από τον προσανατολισμό των ινών του κολλαγόνου του ινώδους δακτυλίου (ανισότροπη) χωρίς εκφυλιστικές αλλοιώσεις.

Στο φυσιολογικό ινώδη δακτύλιο η διαπερατότητα είναι μεγαλύτερη σε ακτινοειδή κατεύθυνση. Στον εκφυλισμένο, η διαπερατότητα μειώνεται σε ακτινοειδή κατεύθυνση (λόγω μείωσης του νερού και απόφραξης των πόρων από μοριακά απόβλητα), ενώ η αξονική και η περιμετρική διαπερατότητα αυξάνει λόγω δομικών αλλαγών, όπως σχισμών μεταξύ των πετάλων, οδηγώντας έτσι σε πιο «ισότροπη» διαπερατότητα⁶.

Η εκφύλιση δεν επηρεάζει μόνο τον πυρήνα και τον ινώδη δακτύλιο, αλλά και την τελική πλάκα. Η λέπτυνση, τα μικροκατάγματα και γενικά η βλάβη της τελικής πλάκας με την εκφύλιση οδηγούν σε σημαντική αύξηση της διαπερατότητας, επιτρέποντας έτσι ταχεία έξοδο των υγρών κατά τη φόρτιση. Αν και η αυξημένη διαπερατότητα είναι ευεργετική για τη μεταφορά θρεπτικών ουσιών, είναι όμως ανατρεπτική του μηχανισμού της υδροστατικής πίεσης υπό φόρτιση, με συνέπεια, τη μη ομοιόμορφη κατανομή φορτίων και τις αυξημένες διατμητικές δυνάμεις, με επακόλουθο τις εσπιακές βλάβες του δίσκου.

Με την κατανόηση της μηχανικής του δίσκου είναι ξεκάθαρο ότι η εκφύλιση μπορεί να οδηγήσει σε μηχανική αποτυχία. Αυτό μπορεί να συμβεί χωρίς αλλαγή του

τύπου, της συχνότητας ή του μεγέθους της φόρτισης.

Η εκφύλιση λοιπόν του δίσκου θεωρείται η φυσική εξέλιξη δύο σεναρίων:

1. Εφαρμογή φυσιολογικών φορτίων στα δομικά στοιχεία του δίσκου, με ανώμαλες ιδιότητες υλικών.
2. Εφαρμογή μη φυσιολογικών φορτίων στα δομικά στοιχεία, με φυσιολογικές ιδιότητες υλικών (τραυματικές καταστάσεις).

Φαίνεται ότι η εκφυλιστική διεργασία επηρεάζει σημαντικά τον πηκτοειδή πυρήνα και τη χόνδρινη τελική πλάκα και λιγότερο τον ινώδη δακτύλιο, τουλάχιστον όσον αφορά στις αλλαγές των ιδιοτήτων των υλικών.

Συμπεράσματα

Οι μεταβολές που λαμβάνουν χώρα κατά την εκφυλιστική διεργασία και οι οποίες οδηγούν διαδοχικά σε αποτυχία του υλικού, συνοψίζονται παρακάτω:

- Απώλεια της υδροστατικής και οσμωτικής πίεσης (πυρήνας + τελική πλάκα)
- Απώλεια του μηχανισμού ομοιόμορφης μεταφοράς φορτίων (πυρήνας + τελική πλάκα)
- Απώλεια της «ισότροπης» φόρτισης
- Μη ομοιόμορφα “stresses” στον ινώδη δακτύλιο
- Εσπιακή συγκέντρωση δυνάμεων, υψηλές διατμητικές δυνάμεις
- Αποτυχία υλικού.

ΕΚΦΥΛΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΣΚΟΥ ΚΑΙ ΠΟΝΟΣ

Η σχέση μεταξύ δισκικής εκφύλισης και πόνου δεν είναι καλά κατανοητή. Μερικά άτομα με μικρές μορφολογικές αλλαγές δισκικής εκφύλισης έχουν χρόνια οσφυαλγία και δυσκαμψία, ενώ άλλα με προχωρημένη εκφύλιση έχουν ελάχιστα συμπτώματα^{7,8,10}.

Η δισκική εκφύλιση μπορεί να παίζει ρόλο στη χρόνια οσφυαλγία μέσω 3 πιθανών μηχανισμών.

Η απώλεια της δομής και των εμβιομηχανικών ιδιοτήτων του δίσκου οδηγούν σε απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής, οι οποίοι ευαισθητοποιούν τις νευρικές απολήξεις, κατεβάζοντας έτσι τον ουδό ερεθισμού (περιφερική ευαισθητοποίηση), ενώ ταυτόχρονα έχουμε αγγειονευρική βλάβιση μέσα στον εκφυλισμένο δίσκο¹⁰.

Επιπλέον, εκτός των αλλαγών στη δομή και τη φόρτιση, οι αλλαγές της θεμελίας ουσίας και των κυττάρων που συνοδεύουν την εκφύλιση - συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής νέκρωσης - συνοδεύονται από απελευθέρωση κυτοκινών, ελεύθερων ριζών και μοριακών αποβλήτων, τα οποία ευαισθητοποιούν τις τελικές νευρικές απολήξεις, έχοντας ως τελικό αποτέλεσμα τη μείωση του ουδού ερεθισμού των μηχανοϋποδοχέων και την πρόκληση οσφυαλγίας.

Αν και οι φυσιολογικοί δίσκοι σπάνια έχουν νευρικές ίνες και αγγεία τα οποία διαπερνούν το περιφερικό 1/3 του ινώδους δακτύλιου, εντούτοις στους εκφυλισμένους δίσκους έχουν αναγνωρισθεί στο έσω 1/3 και στον πυρήνα αυτών, και το γεγονός αυτό έχει συσχετισθεί με τον οσφυϊκό πόνο¹⁰.

ΚΗΛΗ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

Με τον όρο ΚΜΔ εννοούμε την προβολή ιστού από τον πηκτοειδή πυρήνα, μέσω ενός ελλείμματος, στον ινώδη δακτύλιο (εικόνα 7).

Το υλικό αυτό του πυρήνα μπορεί να είναι προσκολλημένο στο δίσκο ή να μένει ελεύθερο. Η συμπίεση των νευρικών ριζών από αυτό το υλικό προκαλεί πόνο (οσφυϊσχιαλγία).

Μηχανισμοί κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου

Έχει αναφερθεί ήδη ο τρόπος δημιουργίας ρωγμών και σχισμών σε όλο το πάχος του ινώδους δακτύλιου που καταλήγει στη δημιουργία ελλείμματος, διαμέσου του οποίου θα γίνει η προβολή ιστού από τον πηκτοειδή πυρήνα.

Πειραματικά, όταν εφαρμοστούν συμπίεστικά φορτία σε μία ΣΣ σε κάμψη και στροφή, προκαλείται πολλαπλασιασμός των ρωγμών του ινώδους δακτύλιου, οι οποίες συχνά παρατηρούνται στην ένωση του οπίσθιου τμήματος αυτού και του σπονδυλικού σώματος. Η δημιουργία των

σχισμών, που είναι αποτέλεσμα της δισκικής εκφύλισης, προδιαθέτει σε ΚΜΔ (εικόνα 7).

Πολλές κήλες συμβαίνουν το πρωί, αμέσως μετά την έγερση των ασθενών, λόγω αύξησης των φορτίσεων του δίσκου στην όρθια θέση μετά τη νυκτερική κατάκλιση, κατά τη διάρκεια της οποίας ο όγκος του δίσκου αυξάνεται λόγω απορρόφησης νερού.

ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΗΣ ΔΙΣΚΙΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ

Είναι κατανοητό, λοιπόν, ότι εφόσον αρχίσει η εκφυλιστική διεργασία είναι δύσκολο να σταματήσει ή να αναστραφεί, η δε κήλη είναι επαπειλούμενη (εικόνα 8).

Αυτό οφείλεται στο ότι ο δισκικός ιστός, λόγω έλλειψης αγγείων, έχει περιορισμένη ικανότητα αναγέννησης.

Το ερώτημα το οποίο απασχολεί τους ερευνητές είναι εάν αυτή η διεργασία της εκφύλισης μπορεί να αναστραφεί. Μέχρι σήμερα, η αντιμετώπιση του προβλήματος γίνεται μόνο με επεμβατικές μεθόδους (αντικατάσταση του δίσκου, σπονδυλοδεσία κ.λπ.).

Μία πιθανή προσπέλαση του προβλήματος είναι η εισαγωγή θεραπευτικών ποσοτήτων αυξητικών παραγόντων (growth factors) εντός του δίσκου.

Οι "growth factors" έδειξαν σε ζωικά μοντέλα ότι ενισχύουν την ιστική επούλωση (TGF-β1)¹³. Τα μειονεκτήματά τους είναι ότι έχουν βραχεία ημίσεια βιολογική ζωή και επιπλέον, απαιτείται απευθείας έγχυσή τους εντός του δίσκου.

Οι χρόνιες, όμως, εκφυλιστικές παθήσεις απαιτούν συνεχή χορήγηση εξωγενών αυξητικών παραγόντων. Η μεταφορά γονιδίων φαίνεται ότι μπορεί να επιλύσει το πρόβλημα με ένα μηχανισμό όπου τα κύτταρα του δίσκου παράγουν τους αυξητικούς παράγοντες (growth factors) ή άλλα γονίδια ενδογενώς.

Η πειραματική τροποποίηση των βιολογικών ιδιοτήτων των κυττάρων του δίσκου επιτεύχθηκε από μια ομάδα ερευνητών¹² σε μεσοσπονδύλιο δίσκο κονίκλου (εικόνα 10).

Η γονιδιακή θεραπεία εμπλέκει την εισαγωγή ακολουθίας πυρηνικών οξέων, κωδικοποιημένων από το γονίδιο που μας ενδιαφέρει, σε ένα πληθυσμό κυττάρων, έτσι ώστε τα κύτταρα αυτά να παράγουν το γονίδιο.

Αμφότερα το ριβονουκλεϊκό οξύ και οι πρωτεΐνες είναι προϊόντα γονιδίων και έτσι το ενδιαφέρον γονίδιο επιλέγεται με βάση την αναμενόμενη ενέργεια του προϊόντος που είναι κωδικοποιημένο. Έτσι, με τη μεταφορά γονιδίων τα τροποποιημένα γενετικά κύτταρα συνθέτουν ενδογενώς τις πρωτεΐνες (growth factors) κωδικοποιημένες με τα μεταφερόμενα γονίδια (εικόνα 9).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Acaroglu ER, Iatridis JC, Setton LA, Foster RJ, Mow VC,

- Weidenbaum M. Degeneration and aging affect the tensile behavior of human lumbar annulus fibrosus. *Spine* 1995; 20:2690-2701.
2. Buckwalter JA. Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine* 1995; 20:1307-1314.
 3. Buckwalter JA, Woo SL, Goldberg VM et al. Soft-tissue aging and musculoskeletal function. *J Bone Joint Surg* 1993; 75A:1533-1548.
 4. Buckwalter JA, Pedrini-Mille A, Pedrini V et al. Proteoglycans of human infant intervertebral disc. Electron microscopic and biochemical studies. *J Bone Joint Surg* 1985; 67A:284-294.
 5. Buckwalter JA, Martin J. Intervertebral Disc Degeneration and back pain. In: *Low Back Pain AAOS* 1996.
 6. Buckwalter JA, Boden Scott, Eyre D, Mow V, Weidenbaum M. Intervertebral Disc, Aging Degeneration and Herniations. In: *Orthopaedic Basic Science AAOS* 2000.
 7. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surg* 1990; 72A:403-408.
 8. Boden SD, McCowin PR, Davis DO, Dina TS, Mark AS, Wiesel S. Abnormal magnetic-resonance scan of the cervical spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation. *J Bone Joint Surgery* 1990; 72A:1178-1184.
 9. Brown MF, Hukkanen MV, McCarthy ID et al. Sensory and sympathetic innervation of the vertebral endplate in patients with degenerative disc disease. *J Bone Joint Surg* 1997 79B:147-153.
 10. Kauppila LI. Ingrowth of blood vessels in disc degeneration. Angiographic and histological studies of cadaveric Spines. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A:26-31.
 11. Nerlich AG et al. Immunohistologic Markers for age-related changes of human lumbar intervertebral disc. Volvo award winner in basic science studies. *Spine* Dec 1997.
 12. Nishida Kotato et al. Modulation of the biologic Activity of the rabbit intervertebral disc by gene therapy. An in vivo study of adenovirus Mediated Transfer of the Human Transforming Factor B, encoding Gene. Volvo Award Winner in Basic Science Studies *Spine* December 1999.
 13. Thompson JP, Oegema TR, Bradford DS et al. Stimulation of mature canine intervertebral disc by growth factors. *Spine* 1991; 16:253-260.