

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΜΕΣΟΣΠΟΝΔΥΛΙΟ ΔΙΣΚΟ

Μ. ΦΑΛΑΓΓΑΣ
Κ. ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μεσοσπονδύλιος δίσκος αποτελείται από τον ινώδη δακτύλιο, που κατά κύριο λόγο συνίσταται από κολλαγόνο, και τον πηκτοειδή πυρήνα, του οποίου το στρώμα είναι πλούσιο σε πρωτεογλυκάνες. Ο φυσιολογικός, μη εκφυλισμένος μεσοσπονδύλιος δίσκος είναι μη αιματούμενος ιστός. Ο μεταβολισμός του συντηρείται με διάχυση δια των παρακείμενων σπονδυλικών σωμάτων. Ο ρυθμός ανακύκλωσης των γλυκοζαμινογλυκανών του στρώματος του πηκτοειδούς πυρήνα είναι 500 ημέρες, δηλαδή αργός γενικά, αλλά σχετικά γρήγορος για μη αιματούμενο ιστό. Το περιεχόμενο του μεσοσπονδύλιου δίσκου σε πρωτεογλυκάνες μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, μία διαδικασία που, τουλάχιστον εν μέρει, αντανakλά τη μειωμένη σύνθεση αυτών των μακρομορίων από τα κύτταρα του δίσκου.

Αν και οι αιτίες για τη μείωση αυτή του περιεχομένου του δίσκου σε πρωτεογλυκάνες δεν έχουν διαλευκανθεί, ωστόσο κάθε μείωση στην ποσότητα αυτών των μακρομορίων θα μπορούσε να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην αντοχή του δίσκου σε μηχανική καταπόνηση. Η εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου παραδοσιακά θεωρήθηκε ως μία εμβιομηχανική διαδικασία¹. Ωστόσο, γίνεται ολοένα και περισσότερο ευκρινές ότι η παθοφυσιολογία της εκφύλισης, καθώς και των επώδυνων συνδρόμων που συνδέονται με αυτή, εμπειρεύει μία βιοχημική φλεγμονώδη διεργασία. Έχει δειχθεί άλλωστε ότι η απλή μηχανική συμπίεση δεν αρκεί για να προκαλέσει οσφυϊκή ριζονευροπάθεια^{2,3}.

Παλαιότερες και σύγχρονες μελέτες έχουν ασχοληθεί εκτεταμένα με τη βιοχημική διαδικασία εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου, η οποία, όπως φαίνεται, ρυθμίζεται από ένα σύνολο παραγόντων που αλληλεπιδρούν με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο στην περιοχή του δίσκου. Οι παράγοντες αυτοί είναι προφλεγμονώδεις και φλεγμονώδεις, ένζυμα που ρυθμίζουν τη σύσταση του δίσκου από τα δομικά μακρομόρια, καθώς και διηθήσεις φλεγμονωδών κυτάρων στην περιοχή. Παράλληλα με τη διερεύνηση των συστημάτων που προάγουν τη φλεγμονώδη αντίδραση στο μεσοσπονδύλιο δίσκο, επιδεινώνοντας το βαθμό της βλάβης και τη ριζονευροπάθεια, η βιβλιογραφία ασχολείται με τους ενδογενείς παράγοντες, οι οποίοι οδηγούν σε βελτίωση με βάση κλινικά, απεικονιστικά και ιστολογικά κριτήρια. Η βελτίωση αυτή είναι συνέπεια του μηχανισμού της αυτόματης υποστροφής της κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου.

Η φλεγμονώδης αντίδραση ως συνέπεια εκφυλισμού του μεσοσπονδύλιου δίσκου, καθώς και η αυτόματη υποστροφή της κήλης, φαίνεται πως είναι δύο αλληλοεπηρεαζόμενες διεργασίες. Φαίνεται μάλιστα πως η μία (η αυτόματη υποστροφή της κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου) είναι η φυσική συνέχεια της άλλης (της φλεγμονώδους αντίδρασης στην περιοχή του δίσκου). Έχει παρατηρηθεί άλλωστε πως η πλειοψηφία των ασθενών που πάσχουν από κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου εμφανίζουν αυτόματη βελτίωση ή ίαση χωρίς

χειρουργική επέμβαση, με το ποσοστό των ασθενών που καταλήγει σε χειρουργική θεραπεία να κυμαίνεται ανάλογα με τις σειρές ανάμεσα σε 5-15%^{4,6}. Η επιδημιολογική αυτή κλινική παρατήρηση πλαισιώνεται από αναφορές για αυτόματη υποστροφή της κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου, διαπιστούμενη απεικονιστικά (με CT και MRI)⁷⁻⁹ ή ιστολογικά^{10,11}.

Οι διεργασίες της εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου φαίνεται πως ξεκινούν από μία μείωση της περιεκτικότητας σε γλυκοπρωτεΐνες του στρώματος του πηκτοειδούς πυρήνα. Η μεταβολή αυτή επέρχεται φυσιολογικά, με την πάροδο της ηλικίας¹²⁻¹⁴, αλλά και με την επίδραση φυσικών παραγόντων, όπως η μηχανική καταπόνηση.

Η επίπτωση χρόνιας οσφυαλγίας και κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου είναι υψηλότερη σε άτομα που σηκώνουν βαριά φορτία ή εκτίθενται λόγω επαγγέλματος σε παρατεταμένες δονήσεις, όπως η οδήγηση φορτηγού¹⁵, ενώ έχει δειχθεί η άμεση αρνητική επίδραση της μηχανικής συμπίεσης¹⁶, δόνησης¹⁷ και έλξης¹⁸ στο ρυθμό σύνθεσης πρωτεϊνών και πρωτεογλυκανών σε μεσοσπονδύλιους δίσκους.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΙΔΡΟΥΝ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΗΚΤΟΕΙΔΟΥΣ ΠΥΡΗΝΑ

Ο πηκτοειδής πυρήνας φαίνεται πως κατέχει καίρια θέση στις πρώιμες διεργασίες εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Η συμπεριφορά του ως υγρού του προσδίδει τη δυνατότητα να ανθίσταται στα φορτία, καθώς και να κατανέμει ομοιογενώς τις δυνάμεις προς όλες τις κατευθύνσεις του έσω ινώδους δακτυλίου, καθιστώντας βέλτιστη την ελαστικότητα και την αντοχή σε καταπονήσεις του μεσοσπονδύλιου δίσκου¹⁹. Ο βαθμός ενυδάτωσης του πηκτοειδούς πυρήνα καθορίζεται από τη σύστασή του σε πρωτεογλυκάνες και κυρίως στην αγκρεκάνη^{20,21}. Η σύστασή του σε πρωτεογλυκάνες εξαρτάται από το ρυθμό παραγωγής και αποδόμησής τους. Έτσι σε συνθήκες αυξημένης παραγωγής πρωτεογλυκανών στον πηκτοειδή πυρήνα, αυτός διατηρεί τη συμπεριφορά υγρού, οδηγώντας σε αποτελεσματική διαχείριση των φορτίων από το μεσοσπονδύλιο δίσκο, ενώ σε συνθήκες μειωμένης παραγωγής ή/και αυξημένου καταβολισμού των πρωτεογλυκανών, μεταπίπτει σε πιο στερεό, χόνδρινο ιστό, με μειωμένη δυνατότητα διαχείρισης των φορτίων και πιθανή κατάληξη την εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου¹⁹.

Πιθανώς η εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου να είναι μία διαδικασία που ξεκινά νωρίς στη ζωή του ανθρώπου. Προς την κατεύθυνση αυτή φαίνεται να συμβάλλει η παρατήρηση της εξέλιξης και φυσικής ιστορίας του πηκτοειδούς πυρήνα.

Προστατευτική δράση των κυτταρικών πληθυσμών του πηκτοειδούς πυρήνα στην εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου

Τα κύτταρα της νωτιαίας χορδής ανευρίσκονται σε νεαρούς μεσοσπονδύλιους δίσκους και συνιστούν ξεχωριστό κυτταρικό πληθυσμό από τα χονδροκύτταρα του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Τα κύτταρα της νωτιαίας χορδής εξαφανίζονται νωρίς στη ζωή και η εξαφάνισή τους συμπίπτει με τη μετάπτωση της υφής του πηκτοειδούς πυρήνα από υδατώδη σε πιο στερεό χόνδρινο ιστό. Φαίνεται πως οι δύο διαφορετικοί πληθυσμοί κυττάρων, τα χονδροκύτταρα και τα κύτταρα της νωτιαίας χορδής, αλληλεπιδρούν. Σε συγκαλλιέργεια παρατηρήθηκε αύξηση στην παραγωγή πρωτεογλυκανών από κάθε έναν από τους δύο κυτταρικούς πληθυσμούς, επαγόμενη, τουλάχιστον εν μέρει, από διαλυτούς παράγοντες που συντίθενται και απελευθερώνονται από τον άλλο κυτταρικό πληθυσμό²². Έτσι, η παρουσία των κυττάρων της νωτιαίας χορδής φαίνεται πως ασκεί προστατευτικό ρόλο έναντι της μείωσης της παραγωγής πρωτεογλυκανών στον πηκτοειδή πυρήνα.

Προστατευτικά φαίνεται πως δρα σε πειραματικά μοντέλα εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου και η μεταμόσχευση πηκτοειδούς πυρήνα. Σε σειρές πειραματόζωων, η τοποθέτηση αλλομοσχεύματος²³ ή αυτομοσχεύματος^{24,25} πηκτοειδούς πυρήνα σε εκφυλισμένους μεσοσπονδύλιους δίσκους, οδήγησε σε αναστολή ή καθυστέρηση της πορείας της εκφύλισης. Σε συγκαλλιέργεια κυττάρων πηκτοειδούς πυρήνα και κυττάρων ινώδους δακτυλίου παρατηρήθηκε αυξημένος ρυθμός πολλαπλασιασμού και των δύο κυτταρικών σειρών²⁴. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι μεταμόσχευση ακέραιου πηκτοειδούς πυρήνα είχε καλύτερο αποτέλεσμα σε σχέση με τοποθέτηση μόνο κυττάρων πηκτοειδούς πυρήνα²³. Αυτό σημαίνει πως το στρώμα κατέχει σημαντικό, αλλά λίγο κατανοητό ρόλο στην προστασία του μεσοσπονδύλιου δίσκου.

Συμμετοχή του συστήματος των μεταλλοπρωτεϊνών στους μηχανισμούς εκφύλισης και επανορθωσης του μεσοσπονδύλιου δίσκου

Κεντρικό ρόλο στη μείωση της περιεκτικότητας του πηκτοειδούς πυρήνα σε πρωτεογλυκάνες, η οποία συνδέεται με την εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου, έχει ο αυξημένος καταβολισμός των μορίων αυτών στον πηκτοειδή πυρήνα. Για την αποδόμηση των πρωτεογλυκανών ευθύνεται ομάδα ενζύμων, που ονομάζονται μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος (MMPs). Είναι πρωτεϊνάσες εξαρτώμενες από τον ψευδάργυρο και διασπών διάφορα συστατικά του στρώματος. Οι ιστικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs) είναι ομάδα πρωτεϊ-

νών οι οποίες αναστέλλουν το μηχανισμό αποδόμησης του στρώματος από τις μεταλλοπρωτεΐνες. Έχειδειχθεί ότι η ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών ομάδων πρωτεϊνών ρυθμίζει σε μεγάλο βαθμό τη φυσιολογική σύσταση του στρώματος σε πρωτεογλυκάνες^{26,27}. Η αυξημένη δηλαδή έκφραση των TIMPs στον ηκτοειδή πυρήνα μαζί με τη μειωμένη δραστηριότητα των MMPs έχει αποτέλεσμα την αυξημένη περιεκτικότητα του ηκτοειδούς πυρήνα σε πρωτεογλυκάνες. Αυξημένη έκφραση των MMPs και μείωση των TIMPs επιταχύνει τον καταβολισμό των πρωτεογλυκανών.

Η αναλογία των δύο αυτών ομάδων πρωτεϊνών στο μεσοσπονδύλιο δίσκο ρυθμίζεται από φυσικούς παράγοντες (όπως το επίπεδο της υδροστατικής πίεσης) και από κυτοκίνες. Σε εκφυλιστικές καταστάσεις του μεσοσπονδύλιου δίσκου έχειδειχθεί η αυξημένη έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών στρώματος 1, 2, 3 και 9 και λιγότερο των MMP-7 και 8²⁸⁻³⁰. Η έκφραση των TIMP1 και TIMP2 βρέθηκε μειωμένη σε εκφυλισμένους μεσοσπονδύλιους δίσκους.

Φαίνεται πως οι μεταλλοπρωτεΐνες του στρώματος κατέχουν κεντρικό ρόλο στο μηχανισμό αυτόματης υποστροφής του μεσοσπονδύλιου δίσκου³¹. Η δράση αυτή ασκείται μάλλον δια της μείωσης του όγκου³⁵ και της μεταβολής της σύστασης (βλενωδής εκφύλιση)³¹ του μεσοσπονδύλιου δίσκου, με αποτέλεσμα την κλινική βελτίωση και απεικονιστική εμφάνιση του φαινομένου της αυτόματης υποστροφής. Έχειδειχθεί πως οι μεταλλοπρωτεΐνες στρώματος και ειδικότερα οι MMP-3^{32,33} και MMP-7³⁴ σχετίζονται και με το μηχανισμό χημειοταξίας των μακροφάγων στην περιοχή του μεσοσπονδύλιου δίσκου, επιδρώντας στην απελευθέρωση κυτοκινών. Έχει διαπιστωθεί αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών στρώματος σε κήλες μεσοσπονδύλιου δίσκου με ρήξη του οπίσθιου επιμήκου συνδέσμου (ΟΕΣ) και έκθεση των συστατικών του δίσκου στη συστηματική κυκλοφορία, σε σύγκριση με κήλες περιορισμένου τύπου, όπου δεν υπάρχει ρήξη του ΟΕΣ. Η αυξημένη αυτή έκφραση έχει συσχετισθεί με εντονότερη φλεγμονώδη αντίδραση και παρουσία κυτταρικού διηθήματος και νεοαγγείωσης, καθώς και υψηλότερη πιθανότητα αυτόματης υποστροφής της κήλης³⁵.

Ο ρόλος των ενδοκυτταρικών και διακυτταρικών διαβιβαστών στους μηχανισμούς εκφύλισης και αυτόματης υποστροφής της κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου

Η σύνθεση των μεταλλοπρωτεϊνών στρώματος από τα κύτταρα του δίσκου και του κυτταρικού διηθήματος φαίνεται πως υπόκειται σε ρύθμιση από ενδοκυτταρικούς

και διακυτταρικούς διαβιβαστές. Τα μόρια αυτά έχουν αυτοκρινή και παρακρινή δράση και ρυθμίζουν πολλές φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές λειτουργίες των κυττάρων, όπως την απάντηση των κυττάρων των μεσοσπονδύλιων δίσκων σε φυσικούς παράγοντες, τη χημειοταξία φλεγμονωδών κυττάρων και την ανάπτυξη νεοαγγείωσης. Πρόκειται για προφλεγμονώδεις και φλεγμονώδεις παράγοντες, καθώς και βιολογικά μόρια, που τροποποιούν τις λειτουργίες των κυττάρων (χημειοτακτικοί, αυξητικοί παράγοντες). Σημαντικό σταθμό στην κατανόηση του φαινομένου της εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου αποτέλεσε η παρατήρηση ότι τα μόρια αυτά παράγονται αυθόρμητα από τα κύτταρα του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Παρακάτω αναφέρουμε με συντομία τα σημαντικότερα μόρια και τις έως τώρα γνωστές δράσεις τους:

- Μονοξειδίο του αζώτου (NO). Είναι ενδοκυτταρικός και διακυτταρικός αγγειοφόρος. Διαμεσολαβεί στον εξαρτώμενο από τον υποδοχέα σχηματισμό της cGMP³⁶ και συμμετέχει στις κυτταροτοξικές και κυτταροστατικές δράσεις των μακροφάγων^{37,38}. Από την αναγνώρισή του ως ενδοθηλιακού παράγοντα αγγειοκάλυψης⁷⁰, έχει προσελκύσει έντονα το ερευνητικό ενδιαφέρον και έχειδειχθεί πως ασκεί πολλαπλές βιολογικές δράσεις in vitro. Ο εντοπισμός του σε ιστοτεμάχια κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου³⁹ προκάλεσε το ερευνητικό ενδιαφέρον όσον αφορά στη δράση του στο μηχανισμό της οσφυαλγίας και στη διαδικασία εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Το NO παράγεται από τα κύτταρα του μεσοσπονδύλιου δίσκου και του κυτταρικού διηθήματος. Η βασική παραγωγή NO έχει βρεθεί σημαντικά αυξημένη σε κήλες αυχενικών⁴⁰ και οσφυϊκών⁴¹ μεσοσπονδύλιων δίσκων, σε σύγκριση με φυσιολογικούς μεσοσπονδύλιους δίσκους.

Σε in vitro έρευνες φαίνεται ότι διαμεσολαβεί στη μεταβολή της περιεκτικότητας του στρώματος του ηκτοειδούς πυρήνα σε πρωτεογλυκάνες σε συνθήκες μεταβαλλόμενης πίεσης. Συγκεκριμένα, αύξηση της πίεσης πάνω από ορισμένη τιμή προκαλούσε αύξηση σύνθεσης του NO και μείωση της σύνθεσης πρωτεογλυκανών⁴². Η δράση αυτή πιθανώς μεσολαβείται από την επίδραση του NO στη σύνθεση των μεταλλοπρωτεϊνών στρώματος (MMPs) και των ιστικών αναστολέων των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs) από τα κύτταρα του μεσοσπονδύλιου δίσκου, καθώς έχει αναδειχθεί η αύξηση της δραστηριότητας των MMPs και η ταυτόχρονη μείωση της ποσότητας των πρωτεογλυκανών στο στρώμα σε συνθήκες υψηλής πίεσης²⁷. Ωστόσο, άμεση συσχέτιση μεταξύ NO, MMPs και TIMPs δεν έχει μελετηθεί, από όσο γνωρίζουμε.

Επίσης έχειδειχθεί ότι το NO προκαλεί in vitro απόπτωση (ή προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο) στα κύτταρα του μεσοσπονδύλιου δίσκου⁴³. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι το NO δρα αυτοκρινώς και παρακρινώς στον ηκτοειδή πυρήνα, προκαλώντας μεταβολές στη σύνθε-

ση του στρώματος και του κυτταρικού πληθυσμού, ενώ παράγεται ως απάντηση σε φυσικούς παράγοντες (πίεση). Η ποσότητα του NO στο μεσοσπονδύλιο δίσκο υποδέχεται σε ρύθμιση από άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες, ενώ το NO φαίνεται πως ρυθμίζει με τη σειρά του την παρουσία φλεγμονωδών παραγόντων στην περιοχή. Έτσι, η IL-1β φαίνεται πως έχει ευοδωτική δράση στην παραγωγή του NO από κύτταρα μεσοσπονδύλιου δίσκου, ενώ μείωση της συγκέντρωσης NO προκάλεσε αύξηση της παραγωγής IL-6 σε κύτταρα μεσοσπονδύλιου δίσκου σε περιβάλλον αυξημένης συγκέντρωσης IL-1β⁴⁴.

• Κυτταροκίνες (IL-1, IL-6, TNF-α, PGE₂). Είναι μόρια γνωστά για τη συμμετοχή τους στην οξεία φάση της φλεγμονής. Αλληλορυθμίζονται με παρακρινή δράση στα κύτταρα και διαμεσολαβούν σε σημαντικές βιολογικές δράσεις (π.χ. χημειοταξία) και κλινικές εκδηλώσεις (συμμετοχή στην παθοφυσιολογία του άλγους). Έχει εξακριβωθεί η παραγωγή τους στο μεσοσπονδύλιο δίσκο και μάλιστα έχει διαπιστωθεί η αυξημένη απελευθέρωσή τους από κύτταρα σε κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου σε σχέση με κύτταρα μη εκφυλισμένου μεσοσπονδύλιου δίσκου^{44,45}. Έχει αναφερθεί ότι σε κήλες που διασπούν τον οπίσθιο επιμήκη σύνδεσμο παράγονται κυρίως από τα κύτταρα του φλεγμονώδους διηθήματος, ενώ σε περιορισμένου τύπου κήλες μεσοσπονδύλιου δίσκου παράγονται κυρίως από τα χονδροκύτταρα του μεσοσπονδύλιου δίσκου⁴⁵. Η βιολογική τους δράση στην εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου έχει εν μέρει μελετηθεί. Έτσι, η IL-1β φαίνεται πως επάγει αύξηση στην παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών στρώματος, NO, IL-1β και PGE₂ στα κύτταρα φυσιολογικών, μη εκφυλισμένων μεσοσπονδύλιων δίσκων, ενώ σε κύτταρα προερχόμενα από κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου επάγεται αύξηση στην παραγωγή NO, IL-1β και PGE₂⁴⁴. Η IL-1α έχει δειχθεί πως προκαλεί μείωση στο ρυθμό σύνθεσης πρωτεογλυκανών σε κύτταρα ινώδους δακτυλίου σε σειρά πειραματόζωνων, μία δράση που εντείνεται με την πάροδο της ηλικίας⁴⁶. Παρόμοιο αποτέλεσμα είχε και η IL-1β, με πιθανή επίπτωση τη μείωση της αντοχής του ινώδους δακτυλίου στις διατμητικές δυνάμεις.

Εξάλλου έχει μελετηθεί η πιθανή συμμετοχή των κυτταροκινών και συγκεκριμένα του TNF-α και της PGE₂ στο μηχανισμό του άλγους της ριζονευροπάθειας. Η PGE₂ προκαλεί άλγος με ίδια δράση σε συγκέντρωση 10⁻⁶M και άνω. Επίσης, αυξάνει την ευαισθησία στη βραδυκινίνη σε συγκέντρωση 10⁻⁸M και άνω⁴⁷. Η βραδυκινίνη είναι χημικός μεσολαβητής που διεγείρει ειδικούς υποδοχείς στους αλγαισθητικούς νευρώνες⁴⁸. Έτσι η επαγωγή της PGE₂ από την IL-1β, που παράγεται στους φλεγμαίνοντες ιστούς στις κήλες του μεσοσπονδύλιου δίσκου, θα μπορούσε να προκαλεί άλγος άμεσα ή έμμεσα, δια της αύξησης της ευαισθησίας των νευρώνων στη βραδυκινίνη⁴⁵.

Έχει διαπιστωθεί ότι ο TNF-α εκφράζεται σε κήλη του μεσοσπονδύλιου δίσκου από τον ηκτοειδή πυρήνα, ενώ η απευθείας έκθεση νευρικών ριζών πειραματόζωνων σε εξωγενή TNF-α προκαλεί νευροπαθολογικές και συμπεριφορικές μεταβολές, παρόμοιες με αυτές που προκαλεί η πειραματική έκθεση των νευρικών ριζών σε εκκύλισμα ηκτοειδούς πυρήνα^{49,50}. Με βάση τα παραπάνω εξηγείται τουλάχιστον εν μέρει η δράση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, καθώς και των στεροειδών, στη μείωση του άλγους στις εκφυλιστικές καταστάσεις του μεσοσπονδύλιου δίσκου.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη παρεμποδίζουν τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε PGE₂, αναστέλλοντας τη δράση της COX₂, ενώ έχει δειχθεί ότι η βηταμεθαζόνη μειώνει σημαντικά την παραγωγή κυτταροκινών και PGE₂^{50,54}.

Ωστόσο, ενδιαφέρον προκαλούν τα αποτελέσματα σε σειρά πειραματόζωνων σύμφωνα με τα οποία η τοποθέτηση αυτόλογου υλικού μεσοσπονδύλιου δίσκου στον επισκληρίδιο χώρο προκάλεσε μία φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία σε μία ομάδα ενισχύθηκε με ένεση λιποπολυσακχαρίδης από *E. coli* (LPS), ενώ σε άλλη ομάδα χορηγήθηκε βηταμεθαζόνη. Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε LPS εμφάνισε εντονότερη φλεγμονώδη αντίδραση, με συνέπεια όμως την ταχύτερη μετατροπή του υλικού του μεσοσπονδύλιου δίσκου σε ινώδη, ουλώδη ιστό, κατ'αντιστοιχία με την αυτόματη υποστροφή του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Τα παραπάνω οδηγούν στην πιθανότητα ότι η φλεγμονώδης διεργασία, που ακολουθεί την εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου, αφενός ευθύνεται για την κλινική εικόνα της νόσου, αφετέρου αποτελεί τμήμα της φυσιολογικής πορείας επούλωσης, που λαμβάνει τη μορφή της αυτόματης υποστροφής¹⁰.

Αντίστοιχα προς την κατασταλτική επί της φλεγμονής δράση των στεροειδών, έχουν προταθεί πειραματικοί παράγοντες με κύρια δράση την ειδική αναστολή δράσης των κυτταροκινών, όπως ο ανταγωνιστής στον υποδοχέα της IL-1⁵⁵, καθώς και γονιδιακές θεραπείες με υποψήφια γονίδια που εκφράζουν ανταγωνιστές της IL-1 και του TNF-α⁵⁶. Υπό τη σκιά όμως των προαναφερθέντων δεδομένων, φαίνεται πως τέτοιοι θεραπευτικοί παράγοντες θα ήταν χρήσιμοι στα πρώιμα στάδια εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου, οπότε θα παρεμπόδιζαν την επαγόμενη από κυτταροκίνες μείωση της περιεκτικότητας του μεσοσπονδύλιου δίσκου σε πρωτεογλυκάνες. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, μετά τη ρήξη του μεσοσπονδύλιου δίσκου και το σχηματισμό κήλης, τέτοιοι παράγοντες πιθανόν να παρεμβάλλονται στη χημειοτακτική δράση των κυτταροκινών και να παρεμποδίζουν τον σχηματισμό κοκκιώματος και το μηχανισμό της αυτόματης υποστροφής.

• Μία άλλη ομάδα βιολογικά δραστικών μορίων, που φαίνεται πως εκφράζονται στην περιοχή του μεσοσπονδύ-

λιου δίσκου κατά τις διεργασίες εκφύλισης, είναι οι αυξητικοί και χημειοτακτικοί παράγοντες, οι οποίοι ανήκουν και αυτοί στην οικογένεια των κυτταροκινών. Τα μόρια αυτά φαίνεται πως σχετίζονται κυρίως με την ανάπτυξη του κυτταρικού διηθήματος, ενώ έχει διαπιστωθεί πως παράγονται από αυτά τα κύτταρα του διηθήματος⁵⁷. Έτσι δημιουργείται ένας αυτοενισχυόμενος κύκλος παραγωγής χημειοτακτικών-αυξητικών παραγόντων και συνάθροισης-οργάνωσης κυττάρων κοκκιώδους ιστού, με πιθανό αποτέλεσμα την επιμονή και ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Έχει διαπιστωθεί όμως η παραγωγή και απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων και από τα κύτταρα μεσοσπονδύλιου δίσκου σε σειρές πειραμάτων⁵⁸. Ένας τέτοιος παράγοντας είναι η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), της οποίας η παραγωγή έχει εξακριβωθεί στα κύτταρα μεσοσπονδύλιου δίσκου. Η παραγωγή αυτή εξαρτήθηκε από την παρουσία στο καλλιεργητικό μέσο IL-1β και TNF-α και ήταν δόσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη από αυτούς τους παράγοντες. Αναστέλλοταν δε με την παρουσία ανταγωνιστή στον υποδοχέα της IL-1 και αντι-TNF-α μονοκλωνικού αντισώματος στην καλλιέργεια. Διαπιστώθηκε σημαντικά υψηλότερη παραγωγή της MCP-1 από τα κύτταρα του ηκτοειδούς πυρήνα σε σχέση με τα κύτταρα του ινώδους δακτυλίου⁵⁸.

Τα αποτελέσματα αυτά συντείνουν στην υπόθεση ότι τα κύτταρα του μεσοσπονδύλιου δίσκου κατόπιν κατάλληλης διεργασίας είναι σε θέση να παράγουν ουσίες που οδηγούν στην εκδήλωση φλεγμονής και εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Άλλοι παράγοντες, χημειοτακτικοί και αυξητικοί, που διαπιστώθηκαν στην περιοχή της κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου ή σε συστήματα συγκαλλιέργειας μακροφάγων - κυττάρων μεσοσπονδύλιου δίσκου είναι ο GM-CSF⁵⁹, η πρωτεΐνη χημειοταξίας των μονοκυττάρων-1 (monocyte chemotactic protein-1)⁵⁷, καθώς και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF). Ο τελευταίος σχετίζεται με την ανάπτυξη νεοαγγείωσης στον κοκκιώδη ιστό και στο μεσοσπονδύλιο δίσκο, ενώ η έκφρασή του εξαρτάται από την παρουσία TNF-α στο περιβάλλον⁶⁰.

Στις κήλες μεσοσπονδύλιου δίσκου με ρήξη του ΟΕΣ παρατηρείται αυξημένη έκφραση χημειοτακτικών και αυξητικών παραγόντων και εκτεταμένη ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού, σε σύγκριση με κήλες που δεν εμφανίζεται ρήξη του οπίσθιου επιμήκους συνδέσμου (ΟΕΣ)⁵⁷. Επίσης παρατηρείται υψηλότερη συχνότητα αυτόματης υποστροφής της κήλης. Οι χημειοτακτικοί και αυξητικοί παράγοντες πιθανώς να χρησιμεύσουν μελλοντικά στην τοπική συντηρητική θεραπεία της κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου ως επαγωγείς του μηχανισμού.

Συμμετοχή του κυτταρικού διηθήματος στην αυτόματη υποστροφή της κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου

Το κυτταρικό διήθημα μπορεί να είναι περιφερειακό ή εκτεταμένο. Ο βαθμός νεοαγγείωσης ποικίλλει, ενώ αυτή επεκτείνεται και στα στοιχεία του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Έχει προταθεί πως τα νεόπλαστα αγγεία προέρχονται από το σώμα των παρακείμενων σπονδύλων διαμέσου της χόνδρινης πλάκας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου, ως απάντηση στο διαταραγμένο μεταβολισμό των κυττάρων του ηκτοειδούς πυρήνα. Η νεοαγγείωση στο σώμα του μεσοσπονδύλιου δίσκου εμφανίζεται μαζί με σχισμές και μικρορρήξεις στο μεσοσπονδύλιο δίσκο^{61,62}. Μια άλλη πιθανότητα είναι πως τα νεόπλαστα αγγεία προέρχονται από το αγγειακό δίκτυο του παρακείμενου στο μεσοσπονδύλιο δίσκο ΟΕΣ⁶³, υπό τη διέγερση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων που απελευθερώνονται από το φλεγμονώδη ιστό. Έχει παρατηρηθεί εκτεταμένη νεοαγγείωση σε κήλες που διασπούν τον ΟΕΣ.

Τα φλεγμονώδη κύτταρα του διηθήματος έχουν προσδιοριστεί ανοσοϊστοχημικά ως μονοκύτταρα και άωρα δενδρική κύτταρα με ποικίλου βαθμού διαφοροποίηση προς μακροφάγα^{33,35,63-65}. Σε ορισμένες σειρές έχουν παρατηρηθεί λίγα Τ λεμφοκύτταρα⁵⁷. Η μικρή παρουσία λεμφοκυττάρων ίσως να σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση του συνδέτη του υποδοχέα Fas στα κύτταρα του ηκτοειδούς πυρήνα. Η αυξημένη έκφραση του συνδέτη του υποδοχέα Fas είναι χαρακτηριστική ανοσολογικά προνομιούχου ιστού, όπως ο όρχις και ο αμφιβληστροειδής. Η ιδιότητα αυτή έχει αποδοθεί στην πρόκληση απόπτωσης σε εισβάλλοντα Τ λεμφοκύτταρα που εκφράζουν τον υποδοχέα Fas. Έτσι ο ηκτοειδής πυρήνας πιθανόν να αποτελεί ανοσολογικά προνομιούχο ιστό⁶⁶.

Εκτός της παραπάνω παρατήρησης, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του διηθήματος φαίνεται πως προσομοιάζουν κυρίως με φυσιολογική φλεγμονώδη αντίδραση σε ιστικό τραύμα, παρά με ανοσολογική απάντηση εξαρτώμενη από αντιγόνα. Κατά την παρουσία αντιγόνου τα άωρα δενδρική κύτταρα, διεγείρμενα από κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, εξελίσσονται σε ώριμα δενδρική κύτταρα. Σε περιβάλλον απουσίας ειδικού αντιγόνου, τα μονοκύτταρα και τα άωρα δενδρική κύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, τα οποία φαίνεται πως κατέχουν κείρια θέση στη μετάπτωση της φλεγμονής σε ιστική επανόρθωση⁶⁷⁻⁶⁹. Αυτή φαίνεται πως είναι και η περίπτωση στη φλεγμονή που προκαλείται από ρήξη και κήλη στο μεσοσπονδύλιο δίσκο⁶³.

Υπό το πρίσμα αυτό, η αυτόματη υποστροφή που παρατηρείται σε περιπτώσεις κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου φαίνεται πως υπάγεται στα πλαίσια της ιστικής επανόρθωσης που έπεται της φλεγμονής σε τραυματισμό του ι-

στού και όχι σε ανοσολογική αντιγονοεξαρτώμενη απάντηση. Στην πιθανότητα αυτή συμβάλλει και η παρατήρηση πως όταν η φλεγμονώδης αντίδραση είναι εκτεταμένη, παρατηρείται σε αυξημένη συχνότητα αυτόματη υποστροφή της κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Το εκτεταμένο φλεγμονώδες διήθημα επίσης εμφανίζει αυξημένη έκφραση κυτοκινών και μεταλλοπρωτεασών, κυρίως της MMP-3, ενώ έχει δείχθει πως απαιτείται η έκφραση και παρουσία της MMP-3 για τη διείσδυση και κημειοταξία των μακροφάγων.

Έχει φανεί πως στις κήλες μεσοσπονδύλιου δίσκου, που διασπούν τον ΟΕΣ και προβάλλουν στον επισκληρίδιο χώρο, το φλεγμονώδες διήθημα είναι σε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εκτεταμένο^{33,35,57}. Αυτό συμβαίνει πιθανώς λόγω της έκθεσης των στοιχείων του μεσοσπονδύλιου δίσκου στη συστηματική κυκλοφορία. Από τα παραπάνω συνάγεται ότι η παρουσία του φλεγμονώδους διηθήματος στην κήλη του μεσοσπονδύλιου δίσκου είναι πρωταρχικής σημασίας στη διεργασία της αυτόματης υποστροφής του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Αυτή συνοδεύεται από αυξημένη έκκριση κυτταροκινών και μεταλλοπρωτεασών στην περιοχή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mixter WJ, Barr JS. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med* 1934; 211:210-5.
- Howe JF, Loeser JD, Calvin WH. Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons: a physiological basis for the radicular pain of nerve root compression. *Pain* 1977; 3:25-41.
- Rydevik B, Garfin SR. Spinal nerve root compression. In: Szabo RM (ed). *Nerve compression syndromes, diagnosis and treatment*. Thorofare, New Jersey, Slack 1989, pp. 247-61.
- Bush K, Cowan N, Katz DE, Gishen P. The natural history of sciatica associated with disc pathology. *Spine* 1992; 17:1205-12.
- Frymoyer JW. Back pain and sciatica. *N Engl J Med* 1988; 318:291-300.
- Saal JA, Saal JS. Nonoperative treatment of herniated lumbar intervertebral disc with radiculopathy. *Spine* 1989; 14:431-7.
- Komori H, Nakai O, Yamaura I, Kurosa Y, Yoshida H. Natural history of symptomatic lumbar disc herniation controlled by MRI (in Japanese). *Rinsho Seikei Geka* 1994; 29:457-64.
- Komori H, Shinomiya K, Nakai O et al. The natural history of herniated nucleus pulposus with radiculopathy.
- Saal JA, Saal JS, Herzog RJ. The natural history of lumbar intervertebral disc extrusions treated nonoperatively. *Spine* 1990; 15:683-6.
- Minamide A, Tamaki T, Hashizume H, Yoshida M, Kawakami M, Hayashi N. Effects of steroid and lipopolysaccharide on spontaneous resorption of herniated intervertebral discs. *Dep Orthop Surg, Spine* 1998; 23:870-876.
- Hirabayashi S, Kumano K, Tsuiki T, Eguchi M, Ikeda S. A dorsally displaced free fragment of lumbar disc herniation and its interesting histologic findings: a case report. *Spine* 1990; 15:1231-3.
- Adams P, Muir H. Qualitative changes with age of proteoglycans of human lumbar discs. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:289-96.
- Coventry MB, Ghormley RK, Kernohan JW. The intervertebral disc: Its microscopic anatomy and pathology, part II: changes in the intervertebral disc concomitant with age. *J Bone Joint Surg* 1945; 27:233-47.
- Gower WE, Pegrini V. Age-related variations in protein-polysaccharides from human nucleus pulposus, annulus fibrosus, and costal cartilage. *J Bone Joint Surg* 1969; 51A:1154-62.
- Videman T, Nurminen M, Troup JDG. Lumbar spinal pathology in cadaveric material in relation to history of back pain, occupation and physical loading. *Spine* 1990; 15:728-40.
- Oshima H, Urban JPG, Bergel DH. Effects of static load on matrix synthesis rates in the intervertebral disc measured in vitro by a new perfusion technique. *J Orthop Res* 1995; 13:22-9.
- Ishihara H, Tsuji H, Hirano N, Oshima H, Terahata N. Effects of continuous quantitative vibration on rheologic and biological behavior of the intervertebral disc. *Spine* 1992; 17 (suppl):7-12.
- Terahata N, Ishihara H, Oshima H, Hirano N, Tsuji H. Effects of axial traction stress on solute transport and proteoglycan synthesis in the porcine intervertebral disc in vitro. *Eur Spine J* 1994; 3:325-30.
- Oegema Jr TR. The role of disc cell heterogeneity in determining disc biochemistry: a speculation. *Biochem Soc Trans* 2001 Dec; 30:839-44.
- Roughley PJ, Alini M, Antoniou J. The role of proteoglycans in aging, degeneration and repair of the intervertebral disc. *Biochem Soc Trans* 2001 Dec; 30:869-74.
- Cs-Szabo G, Ragasa-San Juan D, Turumella V, Masuda K, Thonar EJ, An HS. Changes in mRNA and protein levels of proteoglycans of the annulus fibrosus and nucleus pulposus during intervertebral disc degeneration. *Spine* 2002 Oct 15; 27:2212-9.
- Aguiar DJ, Johnson SL, Oegema TR. Notochordal cells interact with nucleus pulposus cells regulation of proteoglycan synthesis. *Exp Cell Res* 1999 Jan 10; 246:129-37.
- Nomura T, Mochida J, Okuma M, Nishimura K, Sakabe K. Nucleus pulposus allograft retards intervertebral disc degeneration. *Clin Orthop* 2001 Aug; 389:94-101.
- Okuma M, Mochida J, Nishimura K, Sakabe K, Seiki K. Reinsertion of stimulated nucleus pulposus cells retards intervertebral disc degeneration: an in vitro and in vivo experimental study. *J Orthop Res* 2000 Nov; 18:988-97.
- Nishimura K, Mochida J. Percutaneous reinsertion of the nucleus pulposus: an experimental study. *Dep Orthop Surg, Spine* 1998 Jul 15; 23:1531-8 (discussion 1539).
- Kanemoto M, Hukuda S, Komiya Y, Katsuura A, Nishioka J. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human intervertebral discs. *Spine* 1996; 21:1098-104.
- Handa T, Ishihara H, Oshima H, Osada R, Tsuji H, Obata K. Effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis and matrix metalloproteinases production in the human lumbar intervertebral

- disc. *Spine* 1997; 22:1085-1091.
28. Roberts S, Caterson B, Menage J, Evans EH, Jaffray DC, Eisenstein SM. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: their role in disorders of the human intervertebral disc. *Centre Spinal Studies, Spine* 2000 Dec 1; 25:3005-13.
 29. Nemoto O, Yamagishi M, Yamada H, Kikuchi T, Takaishi H. Matrix metalloproteinase-3 production by human degenerate intervertebral disc. *Dep Orthop Surg, J Spinal Disord* 1997 Dec; 10:493-8.
 30. Aoki Y, Rydevik B, Kikuchi S, Olmarker K. Local application of disc-related cytokines on spinal nerve roots. *Spine* 2002; 27(15):1614-1617
 31. Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, Bachmeier BE, Boons N. 2002 SSE Award competition in basic science: Expression on major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption. *Eur Spine J* 2002 Aug; 11:308-20.
 32. Haro H, Crawford HC, Fingleton B, MacDougall JR, Shinomiya K, Spenger DM, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase-3-dependent generation of a macrophage chemoattractant in a model of herniated disc resorption. *J Clin Invest* 2000 Jan; 105:133-41.
 33. Doita M, Kanatani T, Ozaki T, Matsui N, Kurosaka M, Yoshiya S. Influence of macrophage infiltration of herniated disc tissue on the production of matrix metalloproteinases leading to disc resorption. *Spine* 2001; 26(14):1522-1527.
 34. Haro H, Crawford HC, Fingleton B, Shinomiya K, Spengler MD, Matrisian LM. Matrix metalloproteinase-7-dependent release of tumor necrosis factor-alpha in a model of herniated disc resorption. *J Clin Invest* 2000 Jan; 105:143-50.
 35. Matsui Y, Maeda M, Nakagami W, Iwata H. The involvement of matrix metalloproteinases and inflammation in lumbar disc herniation. *Spine* 1998; 23:863-868.
 36. Spessert R, Layes E, Vollrath L. Adrenergic stimulation of cGMP formation requires NO-dependent activation of cytosolic guanylate cyclase in rat pinealocytes. *J Neurochem* 1993; 61:138.
 37. Hibbs JB, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: Role for L-arginine deiminase activity and imino nitrogen oxidation. *Science* 1987; 235:473-6.
 38. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-42.
 39. Hashizume H, Kawakami M, Nishi H, Tamaki T. Histochemical demonstration of nitric oxide in herniated lumbar discs. *Spine* 1997; V22:1080-1084.
 40. Yamagishi M, Nemoto H, Kikuchi T, Shinmei M. Raptured human disc tissue produce matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1. *Trans Orthop Res Soc* 1992; 16:438.
 41. Zhuo M, Meller ST, Gebhart GF. Endogenous nitric oxide is required for tonic cholinergic inhibition of spinal mechanical transmission. *Pain* 1993; 54:71-8.
 42. Liu GZ, Ishihara H, Osada R, Kimura T, Tsuji H. Nitric oxide mediates the change of proteoglycan synthesis in the human lumbar intervertebral disc in response to hydrostatic pressure. *Spine* 2001; 26(2):134-141.
 43. Kohyama K, Saura R, Doita M, Mizuno K. Intervertebral disc cell apoptosis by nitric oxide: biological understanding of intervertebral disc degeneration. *Kobe J Med Sci* 2000 Dec; 46:283-95.
 44. Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA, Georgescu HI, Evans CH. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. *Spine* 1997; 22:1065-1073.
 45. Takahashi H, Suguro T, Okazima Y, Motegi M, Okada Y, Kakiuchi T. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine. *Spine* 1996; 21:218-224.
 46. Maeda S, Kokubun S. Changes with age in proteoglycan synthesis in cells cultured in vitro from the inner and outer rabbit annulus fibrosus. Responses to interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist protein. *Spine* 2000 Jan 15; 25:166-9.
 47. Mizumura K, Sato J, Kumazawa T. Effects of prostaglandins and other putative chemical intermediaries on the activity of canine testicular polymodal receptors studied in vitro. *Pflügers Arch* 1987; 408:565-72.
 48. Steranka LR, Manning DC, Dehaas CJ, Ferkany JW, Borosky SA, Connor JR, Stewart JM, Synder SH. Bradykinin as a pain mediator: receptors are localized to sensory neurons, and antagonists have analgesic actions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:3245-9.
 49. Igarashi T, Kikuchi S, Shubayer V, Myers RR. 2000 Volvo Award winner in basic science studies (exogenous tumor necrosis factor-alpha mimics nucleus pulposus-induced neuropathology). *Spine* 2000; V25:N23:2975-2980.
 50. Aoki Y, Rydevik B, Kikuchi S, Olmarker K. Local application of disc-related cytokines on spinal nerve roots. *Spine* 2002; 27(15):1614-1617.
 51. Kawakami M, Ikeda Y, Le Tang N, Vine W, Cerami A. Studies of conditions and agents that stimulate and inhibit the production of cachectin by macrophages. In: Patton W, Mitchell J, Turner P (eds). *IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology*, London: Macmillan Press, 1984; 377-84.
 52. Luedke CE, Cerami A. Interferon overcomes glucocorticoid suppression of cachectin/tumor necrosis factor biosynthesis by murine macrophages. *J Clin Invest* 1990; 86:1234-40.
 53. Synder DS, Unanue ER. Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin 1 production. *J Immunol* 1982; 129:1803-5.
 54. Vacca A, Martinotti S, Screpanti I, Maroder M, Felli MP, Farina AR, Gismondi A, Santoni A, Frati L, Gulino A. Transcriptional regulation of the interleukin 2 gene by glucocorticoid hormones. *J Biol Chem* 1990; 265:8075-80.
 55. Maeda S, Kokubun S. Changes with age in proteoglycan synthesis in cells cultured in vitro from the inner and outer rabbit annulus fibrosus: responses to interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist protein. *Spine* 2000 Jan 15; 25:166-9.
 56. Wehlin P. Transfer of genes to intervertebral disc cells: proposal for a treatment strategy of spinal disorders by local gene therapy. *Joint Bone Spine* 2001 Dec; 68:554-6.
 57. Haro H, Shinomiya K, Komori H, Okawa A, Saito I, Miyasaka N, Furuyak. Upregulated expression of chemokines in herniated nucleus pulposus resorption. *Spine* 1996; 21:1647-1652.
 58. Yoshida M, Nakamura T, Kikuchi T, Matsukawa A. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in primary cultures of rabbit intervertebral disc cells. *J Orthop Res* 2002 Nov; 20:1298-

304.

59. Rand N, Reichert F, Floman Y, Rotshenker S. Murine nucleus pulposus-derived cells secrete interleukins-1beta, -6, and -10 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in cell culture. *Spine* 1997 Nov 15; 22:2598-601 (discussion 2602).
60. Haro H, Kato T, Komori H, Osada M, Shinomiya K. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced angiogenesis in herniated disc resorption. *J Orthop Res* 2002 May; 20:409-15.
61. Furusama N, Bba H, Miyoshi N, Maezawa Y, Uchida K, Kokubo Y, Fukuda M. Herniation of cervical intervertebral disc. *Spine* 2001; 26(10):1110-1116.
62. Roberts S. Disc morphology in health and disease. *Biochem Soc Trans* 2001 Dec; 30:864-9.
63. Kawagushi S, Yamashita T, Yokogushi K, Murakami T, Ohwada O, Sato N. Immunophenotypic analysis of the inflammatory infiltrates in herniated intervertebral discs. *Spine* 2001; 26(11):1209-1214.
64. Haro H, Murakami S, Komori H, Okawa A, Shinomiya K. Chemonucleolysis with human stromelysin-1. *Spine* 1997; 22:1098-1104.
65. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschum M, Rueschoff J, Brawanski A. Is there a clinical correlate to the histologic evidence of inflammation in herniated lumbar disc tissue? *Spine* 1998; 23:1197-1200.
66. Takada T, Nishida K, Doita M, Kurosaka M. Fas ligand exits on intervertebral disc cells: a potential molecular mechanism for immune privilege of the disc. *Spine* 2002 Jul 15; 27:1526-30.
67. Bancereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392:245-52.
68. Lindhout E, Figdor CG, Adema GJ. Dendritic cells: migratory cells that are attractive. *Cell Adhes Commun* 1998; 6:117-23.
69. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341:738-46.
70. Palmer RMJ, Ferige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6.