

Η ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΟΔΟΣ ΕΚΛΥΣΗΣ ΤΟΥ ΡΙΖΙΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ ΣΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΟΥ ΓΑΓΓΛΙΟΥ ΤΗΣ ΡΑΧΙΑΙΑΣ ΡΙΖΑΣ

Α.Ε. ΚΑΡΑΜΗΤΡΟΣ
Γ. ΣΑΠΚΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επί πολλά έτη αποτελούσε κοινή πεποίθηση πως μηχανικά φαινόμενα, όπως η πίεση και η παραμόρφωση των νευρικών στοιχείων, ήταν τα αίτια για την εμφάνιση των συμπτωμάτων στην κήλη του μεσοσπονδύλιου δίσκου, δίνοντας ανάλογη κατεύθυνση και στην επιλογή του τρόπου θεραπείας (εικόνα 1). Ωστόσο υπάρχει μια σειρά από κλινικές παρατηρήσεις οι οποίες δεν είναι δυνατό να εξηγηθούν επαρκώς λαμβάνοντας τα μηχανικά φαινόμενα ως τα πρωτογενή και μοναδικά αίτια του νευρικού τραυματισμού. Καταρχήν δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο της αναντιστοιχίας μεταξύ του μεγέθους μιας κήλης δίσκου και της έντασης των συμπτωμάτων (εικόνες 2 και 3). Η κλινική βελτίωση είναι πολύ συχνή, ακόμη και χωρίς χειρουργική επέμβαση, αλλά δε συνοδεύεται από ανάλογη μεταβολή της παθολογικής ανατομίας της περιοχής προς το φυσιολογικό. Τέλος, θεραπευτικές μέθοδοι όπως η έγχυση χυμοπαπαΐνης και η επισκληρίδιος έγχυση κορτικοστεροειδών βελτιώνουν την κλινική εικόνα χωρίς να αλλοιώνουν μακροσκοπικά την ανατομία της περιοχής. Είναι φανερό πως κι άλλοι μηχανισμοί, πέραν των μηχανικών φαινομένων, συμμετέχουν στην εμφάνιση του άλγους και των λοιπών συμπτωμάτων.

Στη συνέχεια, ο παράγοντας φλεγμονή μελετήθηκε εκτενώς. Ήταν άλλωστε σαφής η κλινική παρατήρηση πως οι φλεγμαινόμενες νευρικές ρίζες ήταν ευαίσθητες κατά τη διάρκεια των μηχανικών χειρισμών. Μελετώντας την παθογένεια του ριζιτικού πόνου επί εδάφους κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου, είναι πολύ σημαντικό να εκτιμηθεί η συμμετοχή των συστατικών του δίσκου. Σειρά πειραματικών εργασιών σε πειραματόζωα κατέδειξε πως ο αυτόλογος πηκτοειδής πυρήνας, όταν εφαρμόζεται στον επισκληρίδιο χώρο και στην ανατομική θέση του γαγγλίου της νωτιαίας ρίζας, προκαλεί φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές αλλαγές, ακόμη και εν τη απουσία μηχανικής πίεσης (εικόνα 4). Φαίνεται λοιπόν πως βιοχημικοί παράγοντες με προέλευση το μεσοσπονδύλιο δίσκο δρουν τοπικά ερεθίζοντας τις νευρικές δομές. Ουσίες όπως η φωσφολιπάση A2 (PLA2), το οξειδιο του αζώτου (NO), οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του δικτύου (MMPs), η προσταγλανδίνη E2 (PG-E2), ο TNFα και η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), που εκκρίνονται από τον εκφυλισμένο μεσοσπονδύλιο δίσκο, αποτελούν αντικείμενο συζήτησης αυτού του κεφαλαίου.

ΤΟ ΓΑΓΓΛΙΟ ΤΗΣ ΝΩΤΙΑΙΑΣ ΡΙΖΑΣ (DORSAL ROOT GANGLION)

Το γάγγλιο της νωτιαίας ρίζας (GNP) εντοπίζεται στο μεσοσπονδύλιο τρήμα και είναι καλά προστατευμένο από τους οστικούς σχηματισμούς έναντι της μηχανικής πίεσης και των χημικών τραυματισμών. Στο επίπεδο O4-O5 βρίσκεται κάτωθεν του αυχένα και προς τα άνω και έξω του μεσοσπονδύλιου δίσκου (εικόνα 5). Στο επίπεδο O5-I1 βρίσκεται ακόμη



Εικόνα 1. Α, Β. Μαγνητική τομογραφία της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης του Γ.Π., 30 ετών. Οβελιαία λήψη, T2 ακολουθία και αξονική λήψη T1 ακολουθία. Παρατηρείται η ύπαρξη εκθλιβέντος τμήματος του πυρήνα του μεσοσπονδύλιου δίσκου στο επίπεδο O5-I1, που ασκεί σημαντική πίεση στη σύστοιχη νωτιαία ρίζα. Ο πάσχων υποβλήθηκε σε δισκεκτομή.

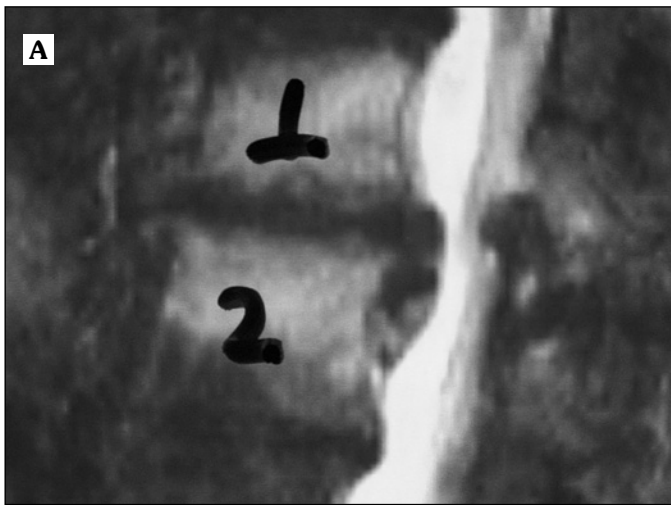
πιο απομακρυσμένο, κάτωθεν του αυχένος και επί τα εκτός του δίσκου (εικόνα 6). Έτσι στις περισσότερες περιπτώσεις κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου στο επίπεδο της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης οι νωτιαίες ρίζες είναι εκτεθειμένες στο υλικό του προπίπτοντος δίσκου, ενώ το γάγγλιο της νωτιαίας ρίζας εκτίθεται σπανιότερα και μόνο στις περιπτώσεις της αληθούς πλάγιας κήλης (εικόνα 7). Το ΓΝΡ αποτελεί μια δίοδο των αισθητικών πληροφοριών μεταξύ των περιφερικών νευρών και της νωτιαίας ρίζας, οδηγώντας σε ανώτερα επίπεδα του ΚΝΣ. Επί της ουσίας φιλοξενεί τα κυτταρικά σώματα των πρωτογενών αισθητικών νευρώνων και έχει την ικανότητα της αυτόνομης παραγωγής ερεθισμάτων που προσομοιάζουν με αυτά που γεννώνται σε μια νευρική απόληξη παρά σε ένα νευράξονα.

Γενικά το ΓΝΡ είναι περισσότερο ευαίσθητο στο μηχανικό ερεθισμό απ' ό,τι η νευρική ρίζα. Σειρά ηλεκτροφυσιολογικών μελετών επιβεβαιώνει την άποψη αυτή. Η άμεση εφαρμογή μηχανικής πίεσης στο ΓΝΡ ή έμμεσα μέσω έλξης της παρακείμενης ρίζας έχει ως αποτέλεσμα την αυτόνομη παραγωγή κεντρομόλων δυναμικών. Κατόπιν μελέτης της οδού ερεθισμού του ΓΝΡ, περιγράφεται πως αυτό είναι δύο φορές πιο ευαίσθητο από τη νωτιαία ρίζα. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η εφαρμογή υλικού του πη-

κτοειδούς πυρήνα στη νωτιαία ρίζα οδηγεί στην ελάττωση της αιματικής ροής στο ΓΝΡ μέσω της μεταβολής της αγγειακής διαπερατότητας και της υπερτροφίας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η παρουσία των ουσιών που ήδη αναφέρθηκαν είναι καθοριστικής σημασίας για την έναρξη αυτής της διαδικασίας, οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο ανάλογο με την εκδήλωση ενός «συνδρόμου διαμερίσματος» στο επίπεδο του ΓΝΡ. Η ευαισθησία του τελευταίου, όπως εκφράζεται με την παρατεταμένη παραγωγή κεντρομόλων ερεθισμάτων ακόμη και μετά την άρση του μηχανικού παράγοντα πίεσης και την ελάττωση του μηχανικού ορίου ευαισθησίας του ΓΝΡ (mechanical threshold of the DRG), επιτείνει το φαινόμενο. Τα ευρήματα αυτά σαφώς συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι το υλικό του πηκτοειδούς πυρήνα ευαισθητοποιεί το ΓΝΡ, οδηγώντας στην εμφάνιση ριζιτικού πόνου επί κήλης δίσκου στο επίπεδο της ΟΜΣΣ.

Η ΦΩΣΦΟΛΙΠΑΣΗ A₂ (PLA₂)

Ένα από τα πρώτα μόρια που συγκέντρωσαν το ενδιαφέρον στην έρευνα για την αιτιολογία του πόνου ριζικής αιτιολογίας επί κήλης μεσοσπονδύλιου δίσκου ήταν η φωσφολιπάση A₂. Ήταν ήδη γνωστός ο κεντρικός

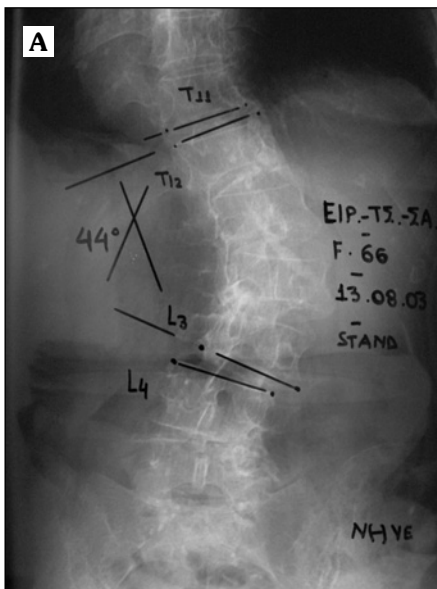


Εικόνα 2. Μαγνητική τομογραφία της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης της Α.Σ., 65 ετών, η οποία αιτιάτο οσφυαλγία. Παρά τη σημαντική στένωση του σπονδυλικού σωλήνα στο επίπεδο Ο1-Ο2 δεν υφίστατο νευρολογική διαταραχή στα κάτω άκρα. **Α, Β.** Οβελιαία τομή, T2 και T1 ακολουθίες.

ρόλος τον οποίο κατέχει στην παθογένεια της φλεγμονής ρυθμίζοντας την αλυσίδα του αραχιδονικού οξέος και η ικανότητά της να προκαλεί άμεσα αποδιοργάνωση των κυτταρικών μεμβρανών.

Η φωσφολιπάση A_2 είναι ένα λιπολυτικό ένζυμο που υδρολύει τα γλυκοφωσφολιπίδια σε λυσοφωσφολιπίδια και σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, κυρίως αραχιδονικό οξύ,

το οποίο με τη σειρά του μετατρέπεται σε προσταγλανδίνες και άλλα εικοσανοειδή (λευκοτριένια, θρομβοξάνες), μόρια τα οποία είναι γνωστά ως διαμεσολαβητές στη διαδικασία εξέλιξης της φλεγμονής. Ανευρίσκεται πρακτικά σε όλους τους τύπους των κυτάρων και διακρίνονται δύο μορφές της: η εξωκυτάρια ή εκκριτική μορφή (MB 14-18Da) και η ενδοκυτάρια ή κυτταροπλασματική (MB 31-



Εικόνα 3. Α, Β. Προσθιοπίσθια και πλάγια ακτινογραφία της σπονδυλικής στήλης σε όρθια θέση της Ε.Τ., 66 ετών. Παρατηρείται η ύπαρξη θωρακοοσφυϊκής σκολίωσης (Θ1-Ο3) 44°. Η εξετασθείσα δεν είχε νευρολογικές διαταραχές στα κάτω άκρα, αιτιάτο δε μόνο οσφυαλγία. **Γ.** Μαγνητική τομογραφία ΟΜΣΣ του ίδιου ατόμου. Οβελιαία τομή, T2 ακολουθία. Παρατηρείται η ύπαρξη σημαντικής στένωσης του σπονδυλικού σωλήνα, ιδιαίτερα στο επίπεδο του 2ου-3ου οσφυϊκού σπονδύλου, συνεπεία της οπίσθιας προβολής του σύστοικου μεσοσπονδύλιου δίσκου και της σύστοικης σπονδυλικής διάρθρωσης.



Εικόνα 4. Μαγνητική τομογραφία της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, οβελιαία τομή, T2 και T1 ακολουθίες, του Γ.Κ., 30 ετών. Παρατηρείται η ύπαρξη εκτός του σπονδυλικού σωλήνα εξαιρετικά ευμεγέθους μάζας προερχόμενης από τον πηκτοειδή πυρήνα του μεσοσπονδύλιου δίσκου του επιπέδου Ο3-Ο4. Παρά την υφιστάμενη μεγάλη πίεση των νευρικών στοιχείων-ριζών του σπονδυλικού σωλήνα, ο εξετασθείς απιότο μόνο ήπια οσφυαλγία.

110Da). Ο ερεθισμός των κυττάρων από τις κυτοκίνες οδηγεί στη σύνθεση και ακολούθως στην έκκριση της φωσφολιπάσης A_2 .

Μια μελέτη δειγμάτων πηκτοειδούς πυρήνα από προπίπτοντες μεσοσπονδύλιους δίσκους, οι οποίοι αφαιρέθηκαν χειρουργικά, κατέδειξε υψηλές συγκεντρώσεις της PLA_2 , με δραστικότητα από 20 έως 100.000 φορές ισχυρότερη απ' ό,τι είχε περιγραφεί έως τότε. Είναι λοιπόν αυτονόητο πως το γάγγλιο της νωτιαίας ρίζας είναι άμεσα εκτεθειμένο στην ισχυρή δράση PLA_2 , όταν επισυμβεί μια κήλη ενός εκφυλισμένου ή ραγέντος μεσοσπονδύλιου δίσκου. Σε ιστολογικό επίπεδο είναι γνωστή η τοξική δράση της PLA_2 . Σε περιφερικές νευρικές ίνες μετά την έκθεσή τους στην PLA_2 έχει παρατηρηθεί απομυελίνωση έως και πλήρης αποδιοργάνωση του ελύτρου της μυελίνης, ενδοκυττάρια κενοτοπιώδης εκφύλιση και ελάττωση του εξωκυττάριου χώρου. Η απομυελινωτική αυτή διεργασία σχετίζεται με την αναδιοργάνωση της μακρομοριακής δομής της κυτταρικής μεμβράνης και την ανακατανομή των διαύλων Na κατά μήκος των αξόνων.

Έτσι οι νευράξονες αυτοί εμφανίζονται πιο ευερέθιστοι, δίνοντας γένεση σε νέα δυναμικά υπό την επίδραση μηχανικών, χημικών ή ισχαιμικών ερεθισμάτων. Αυ-

τός ο χημικός τραυματισμός ελαττώνει τον ουδό ερεθισμού των ινών και προκαλεί τη δημιουργία έκτοπων κεντρομόλων ερεθισμάτων που σχετίζονται με τον νευροπαθητικό πόνο και την παραισθησία. Την ιδέα αυτή ενισχύει το γεγονός ότι η καρβαμαζεπίνη, ένας αποκλειστής των διαύλων Na , βοηθά στην ύφεση των συμπτωμάτων της ισχιαλγίας. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν και τα κορτικοστεροειδή μέσω της αναστολής της δράσης της PLA_2 .

Είναι καλά τεκμηριωμένη η παρουσία της αυξημένης συγκέντρωσης της PLA_2 στο υλικό των εκφυλισμένων μεσοσπονδύλιων δίσκων. Ο γνωστός από καιρό βιολογικός ρόλος της, σε συνδυασμό με τα νεότερα ευρήματα για τη δράση της στο επίπεδο του γαγγλίου της νωτιαίας ρίζας και των περιφερικών νευρικών ινών, δεν αφήνει περιθώρια αμφισβήτησης για τη συμμετοχή της στην παθογένεια του ριζιτικού πόνου επί της κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου.

ΤΟ ΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ (NO)

Το οξείδιο του αζώτου (NO) ανήκει στην κατηγορία των ελεύθερων ριζών. Πρόκειται για μόρια που έχουν ένα ελεύθερο ηλεκτρόνιο, γεγονός που τα καθιστά ιδιαίτερα

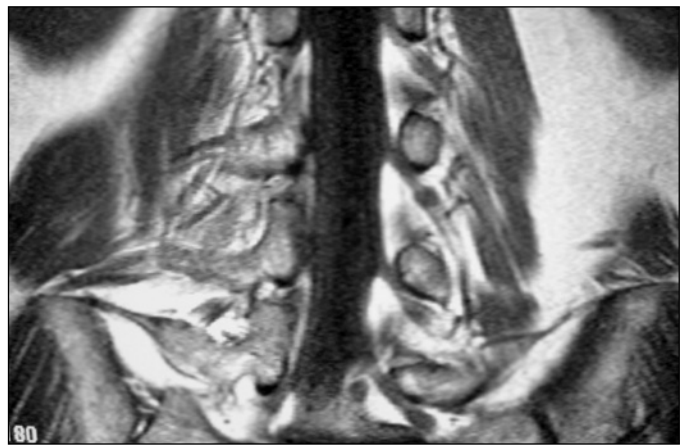
δραστικά, αλλά και περιορίζει το χρόνο ζωής τους. Η σύνθεσή του γίνεται από μια οικογένεια ενζύμων γνωστών ως συνθετάσες του ΝΟ, που χρησιμοποιούν ως υπόστρωμα αργινίνη και μοριακό οξυγόνο. Ανάλογα με την ιστική τους εντόπιση διακρίνονται διαφορετικά ισοένζυμα. Αξίζει να σημειωθεί πως υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν παρατηρείται παραγωγή ΝΟ από τα κύτταρα του μεσοσπονδύλιου δίσκου. Όμως σε συνθήκες φλεγμονής και υπό την επίδραση των κυτοκινών είναι έντονη η δράση της συνθετάσης του ΝΟ.

Το ΝΟ συμμετέχει στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης και στην παθοφυσιολογία της οστεοαρθρίτιδας, ένα πεδίο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για την ορθοπαιδική. Ως μεσολαβητής στη διαδικασία της φλεγμονής, το ΝΟ έχει παράδοξα αποτελέσματα. Έτσι, ως προφλεγμονώδης παράγοντας έχει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση. Σε άλλες περιπτώσεις εμφανίζει αντιφλεγμονώδη δράση χάρη στην ικανότητά του να αναστέλλει τη σύνθεση της προσταγλανδίνης E_2 , της θρομβοξανθίνης και της ιντερλευκίνης 6. Ο ακριβής ρόλος του ΝΟ στο μεταβολισμό του μεσοσπονδύλιου δίσκου δεν είναι προς το παρόν σαφής, φαίνεται ωστόσο πως είναι σημαντικός στην πορεία της εκφύλισής του. Έχει δε καταδειχθεί η παρουσία του στο υλικό προπιπτόνων δίσκων, καθώς και στον περίξ αυτών κοκκιωματώδη ιστό. Προχωρώντας ακόμη περισσότερο στην έρευνα, παρατηρείται άλλο ένα παράδοξο στη δράση του ΝΟ. Ενώ, λοιπόν, το ΝΟ φαίνεται να δρα προστατευτικά στην εμφάνιση μηχανικής υπεραλγησίας, από την άλλη πλευρά η παρουσία του προκαλεί θερμική υπεραλγησία. Σε κάθε περίπτωση η ποσοτική παρουσία του ΝΟ πρέπει να συνεκτιμηθεί και ίσως αυτή να δίνει την απάντηση στα ερωτήματα της αμφίδρομης συμπεριφοράς του.

ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΤΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ (MATRIX METALLOPROTEINASES - MMP)

Είναι γνωστό ότι ο μεσοσπονδύλιος δίσκος είναι ένας ανάγγειος ιστός που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ολιγάριθμων σχετικά κυττάρων σε ένα εκτεταμένο δίκτυο, το οποίο στην περιοχή του ημικτοειδούς πυρήνα είναι πλούσιο σε πρωτεογλυκάνες, ενώ ο ινώδης δακτύλιος αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο. Με τη διαδικασία της γήρανσης η ποσότητα των πρωτεογλυκανών ελαττώνεται, στοιχείο που συμμετέχει ιδιαίτερα στην εκφύλιση του δίσκου.

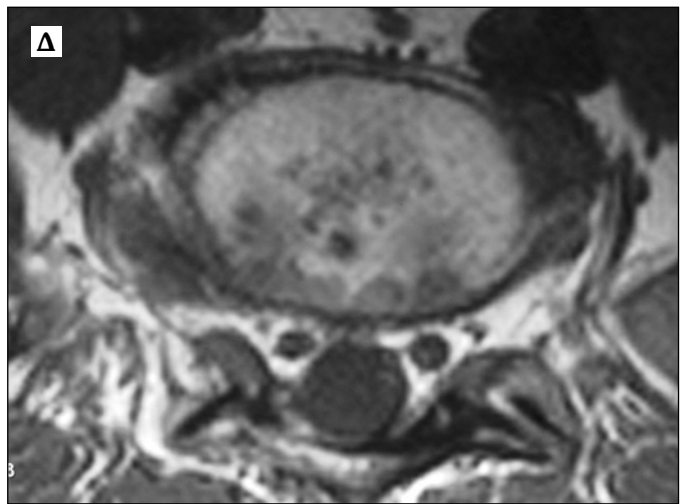
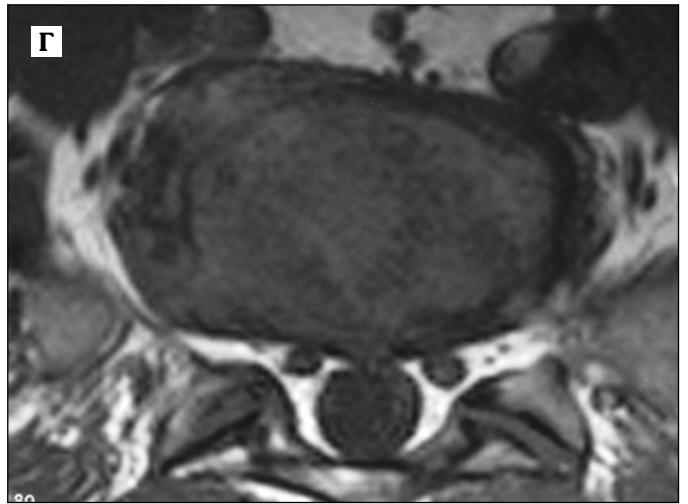
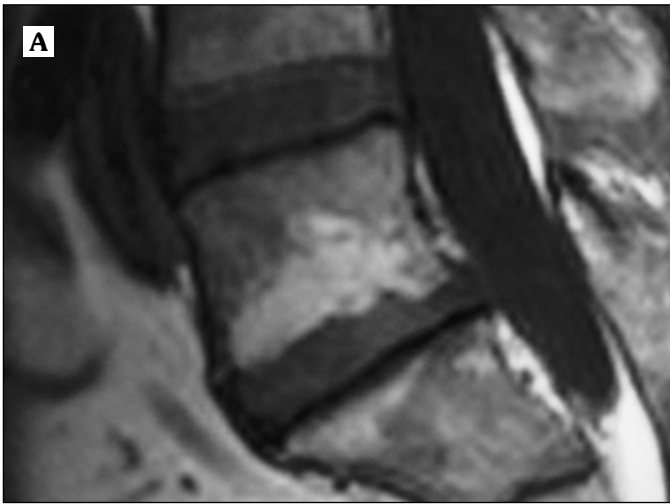
Η οικογένεια των μεταλλοπρωτεϊνών έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον κυρίως όσον αφορά στη μελέτη της εκφύλισης του αρθρικού χόνδρου. Αριθμεί έως τώρα 23 μέλη και συνεχώς αναγνωρίζονται νέα ενζυμικά μόρια αυτής της οικογένειας. Τα σημαντικότερα μέλη της είναι οι κολλαγενάσες, που παράγονται ως αρχικώς ανενεργά



Εικόνα 5. Μαγνητική τομογραφία σπονδυλικής στήλης της Γ.Κ., 42 ετών. Μετωπιαία (στεφανιαία) λήψη, T1 ακολουθία. Παρτηρείται η πορεία των νωτιαίων ριζών, που εξέρχονται από το νωτιαίο σάκο και πορεύονται μέσα στα μεσοσπονδύλια τρήματα. Είναι ευκρινής η θέση που έχουν τα νωτιαία γάγγλια των ριζών εντός των μεσοσπονδύλιων τρημάτων. Τα νωτιαία γάγγλια απεικονίζονται πολύ καλά στο αριστερό τμήμα της σπονδυλικής μοίρας.



Εικόνα 6. Μαγνητική τομογραφία σπονδυλικής στήλης – μετωπιαία (στεφανιαία) λήψη, T1 ακολουθία. Παρτηρείται ευκρινώς η πορεία των πρώτων ιερών νωτιαίων ριζών, καθώς και η θέση των νωτιαίων γαγγλίων.



Εικόνα 7. Μαγνητική τομογραφία της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης του Ε.Ν., 45 ετών, ο οποίος αιπιάτο εντονότατη και επιμένουσα οσφυοίσχιαλγία. **Α, Β.** Οβελιαία τομή, T1 και T2 ακολουθίες. Παρατηρείται η ύπαρξη μικρής οπίσθιας προβολής του μεσοσπονδύλιου δίσκου στο επίπεδο O5-I1. **Γ, Δ.** Αξονική τομή, T1 και T2 ακολουθίες. Παρατηρείται η ύπαρξη προβολής του μεσοσπονδύλιου δίσκου οπισθοπλαγίως, προς την περιοχή του σύστοιχου μεσοσπονδύλιου τρήματος και πέραν αυτού, με συνέπεια να ασκείται μηχανική πίεση στη σύστοιχη νωτιαία ρίζα και στο γάγγλιο αυτής εκτός του σπονδυλικού τρήματος.

προμόρια. Η ακριβής διαδικασία για την ενεργοποίησή τους δεν είναι γνωστή. Μελέτη υλικού από εκφυλισμένους μεσοσπονδύλιους δίσκους κατέδειξε αυξημένη συγκέντρωση των MMP και κυρίως των ενζύμων που αποδομούν τις πρωτεΐνες του πυρήνα των πρωτεογλυκανών. Είναι γνωστό πως με την πάροδο της ηλικίας ελαττώνεται το περιεχόμενο του μεσοσπονδύλιου δίσκου σε νερό, γεγονός που από πολλούς αποδίδεται στην ελάττωση των οπι-

σμένων με αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο πρωτεογλυκανών, οι οποίες έχουν την ικανότητα να συγκρατούν νερό. Ο ακριβής ρόλος των MMP στους εκφυλισμένους δίσκους είναι άγνωστος.

Πιθανολογείται πως πέραν της συμμετοχής τους στην εκφύλιση του δίσκου, η αυξημένη παραγωγή τους μπορεί να είναι η απάντηση σε ένα άγνωστο ερέθισμα, με σκοπό τη μερική ανακατασκευή και την απορρόφηση του εκ-

φυλισμένου δίσκου.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ α (TNF-α)

Ένας από τους γνωστότερους διαμεσολαβητές στη διαδικασία της φλεγμονής είναι ο TNF-α, ο οποίος ανήκει στην κατηγορία των κυτοκινών. Πρόσφατα χαρακτηρίστηκε ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες στην εμφάνιση των χαρακτηριστικών ιστολογικών μεταβολών που προκαλεί η παρουσία του εκφυλισμένου μεσοσπονδύλιου δίσκου στο γάγγλιο της νωτιαίας ρίζας και στις περιφερικές νευρικές ίνες. Ο TNF-α παράγεται κυρίως από τα λευκοκύτταρα αλλά και από άλλους τύπους κυττάρων, ακόμη και από τα κύτταρα του ημικτοειδούς πυρήνα. Η παρουσία του προξενεί βλάβη του νευράξονα και του ελύτρου της μυελίνης, ενδαγγειακή πήξη και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα. Τέλος, είναι γνωστό πως ο TNF-α έχει νευροτοξική δράση και προκαλεί έκτοπη νευρική δραστηριότητα και πόνο όταν έρχεται σε άμεση επαφή με τις νευρικές ίνες.

Η σχετική έρευνα έχει καταδείξει όχι μόνο την παρουσία του TNF-α στο υλικό των εκφυλισμένων δίσκων, αλλά και ένα ακόμη στοιχείο εξίσου, ίσως και περισσότερο σημαντικό. Η παρουσία εκλεκτικών αναστολέων του TNF-α, όπως τα στεροειδή και η κυκλοσπορίνη Α, είναι ικανή να ελαττώσει τη βλαπτική δράση του υλικού του εκφυλισμένου δίσκου στα νευρικά στοιχεία, πράγμα που ελάχιστα επιτυγχάνουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και αντίθετα ευνοεί η λιδοκαΐνη. Στον TNF-α είναι δυνατό να αποδοθεί ένας ρόλος-κλειδί στην αλυσίδα των παθοφυσιολογικών μεταβολών που προκαλεί η παρουσία υλικού του ημικτοειδούς πυρήνα εγγύς των νευρικών στοιχείων.

Εντυπωσιακή είναι η προσπάθεια για την εφαρμογή αυτής της γνώσης στη θεραπεία. Προκειμένου να παρακαμφθούν οι παράπλευρες και ανεπιθύμητες δράσεις των αναστολέων του TNF-α, η καλύτερη λύση είναι είτε η χορήγηση διαλυτών υποδοχέων (etanercept) είτε ειδικών αντισωμάτων (infliximab) που δεσμεύουν και απενεργοποιούν τον TNF-α. Και οι δύο αυτοί τύποι φαρμάκου είναι σήμερα διαθέσιμοι και επί του παρόντος αξιολογούνται στη θεραπεία άλλων νόσων, στις οποίες η συμμετοχή του TNF-α είναι καθοριστική, όπως η νόσος του Crohn και η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Η ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 6 ΚΑΙ Η ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΗ E₂ (IL-6, PGE₂)

Η ιντερλευκίνη 6 ανήκει στην κατηγορία των κυτοκινών και έχει συμμετοχή σε σειρά προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών διαδικασιών. Η παραγωγή της ευοδώνεται από την παρουσία του TNF-α και της ιντερλευκίνης 1. Κατέχει ιδιαίτερο ρόλο στην παραγωγή των πρωτεϊνών

οξείας φάσης στο ήπαρ, ενώ σε ό,τι αφορά στο μυοσκελετικό της αποδίδεται συμμετοχή στην οστική απορρόφηση μέσω της ενεργοποίησης των οστεοκλαστών. Επίσης έχει διαπιστωθεί η παρουσία της σε μεγάλες ποσότητες στο αρθρικό υγρό φλεγμαινουσών αρθρώσεων.

Οι προσταγλανδίνες, μεταξύ αυτών και η PGE₂, είναι μια ομάδα κυκλικών λιπαρών οξέων, των οποίων η βιολογική δράση επεκτείνεται σε όλα σχεδόν τα οργανικά συστήματα. Κατέχουν κυρίαρχη θέση στην αλυσίδα των φλεγμονωδών αντιδράσεων. Αυξημένα ποσά προσταγλανδινών διαπιστώνονται σε φλεγμαινουσες περιοχές. Επιπλέον η αποτελεσματική δράση των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην ύφεση των συμπτωμάτων της φλεγμονής μέσω της αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών επιβεβαιώνει τον κορυφαίο ρόλο των τελευταίων στην εκδήλωση και την πορεία της φλεγμονής.

Έχει εξακριβωθεί η παρουσία αυξημένων επιπέδων τόσο της ιντερλευκίνης 6 όσο και της προσταγλανδίνης E₂ σε υλικό εκφυλισμένων μεσοσπονδύλιων δίσκων. Ο ρόλος τους στο μεταβολισμό του μεσοσπονδύλιου δίσκου δεν είναι σαφώς κατανοητός, όμως πρέπει να τονιστεί ότι τα αυξημένα ποσά που προαναφέρθηκαν δεν παρατηρούνται σε φυσιολογικούς μεσοσπονδύλιους δίσκους. Έτσι δημιουργείται η σκέψη πως πιθανότατα οι ουσίες αυτές αφενός συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου, αφετέρου παραγόμενες σε μεγάλες ποσότητες προκαλούν την εκδήλωση της φλεγμονής στα παρακείμενα νευρικά στοιχεία. Είναι άγνωστο προς το παρόν τι προκαλεί την αυξημένη παραγωγή IL-6 και PGE₂ στον εκφυλισμένο δίσκο, μπορεί όμως να υποτεθεί ότι μηχανικές μεταβολές ή κάποιοι αδιευκρίνιστοι βιοχημικοί παράγοντες ευθύνονται γι' αυτό. Ένα στοιχείο που φαντάζει σημαντικό στο μεταβολισμό του μεσοσπονδύλιου δίσκου και χρήζει περαιτέρω μελέτης είναι η πιθανή αλληλεπίδραση της IL-6, της PGE₂ και του NO.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τις πλέον συνηθισμένες και ενοχλητικές για τον ασθενή παθολογικές καταστάσεις είναι η οσφυαλγία και η ισχιαλγία. Αμφότερες έχουν ευρύτατο φάσμα διαφορικής διάγνωσης, στο οποίο η περίπτωση της κήλης ενός μεσοσπονδύλιου δίσκου με τα πιεστικά φαινόμενα που προκαλεί κατέχει ξεχωριστή θέση. Ωστόσο η μηχανική πίεση και η παραμόρφωση των γειτονικών νευρικών στοιχείων δεν μπορεί να εξηγήσει όλες τις περιπτώσεις του ριζικού πόνου. Δεν είναι σπάνια η ασυμφωνία ανάμεσα στα απεικονιστικά ευρήματα και την κλινική εικόνα, ενώ συχνά παρατηρείται βελτίωση των συμπτωμάτων χωρίς αλλαγή της παθολογικής ακτινολογικής εικόνας προς το φυσιολογικό.

Έτσι το ενδιαφέρον στράφηκε στην αναζήτηση άλλων

παθοφυσιολογικών μηχανισμών για την εξήγηση αυτών των καταστάσεων. Η βιοχημική αλυσίδα της φλεγμονής έλαβε εξαρχής κεντρική θέση. Μόνο που πλέον αναγνωρίζεται πως αυτός ο μηχανισμός μπορεί να κινητοποιηθεί ακόμη και εν τη απουσία μηχανικών-πιεστικών φαινομένων. Μόρια όπως η φωσφολιπάση A₂, το NO, ο TNF-α, οι μεταλλοπρωτεΐνάσες, η ιντερλευκίνη 6 και η προσταγλανδίνη E₂, που από καιρό ήταν γνωστά για τη συμμετοχή τους στο μηχανισμό της φλεγμονής, βρέθηκαν σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο υλικό εκφυλισμένων μεσοσπονδύλιων δίσκων που είχαν υποστεί κήλη. Παράλληλα διαπιστώθηκε η ιδιαίτερη νευροφυσιολογική συμπεριφορά του γαγγλίου της νωτιαίας ρίζας και τονίστηκε η συμμετοχή του στην εγκατάσταση του ριζικού πόνου.

Υπάρχουν τρεις υποθετικές ερμηνείες για την αυξημένη παρουσία των ουσιών που προαναφέρθηκαν στον εκφυλισμένο μεσοσπονδύλιο δίσκο. Η πρώτη αναφέρει πως η διαδικασία εκφύλισης του δίσκου αυτή καθαυτή αποτελεί το έναυσμα για την παραγωγή των ουσιών. Η δεύτερη θεωρεί πως η κήλη του δίσκου, όταν συμβεί, ωθεί το δίσκο προς την παραγωγή των ουσιών. Τέλος, η τρίτη άποψη, που μοιάζει πιο ελκυστική, πρεσβεύει πως ο εκφυλιζόμενος μεσοσπονδύλιος δίσκος υπόκειται σε βιοχημικές αλλαγές που οδηγούν στην αυξημένη παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών και διάφορων κυτοκινών, οι οποίες σχετίζονται με το μεταβολισμό του ανόργανου υποστρώματός του. Ακολουθεί η κήλη του δίσκου, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί την παραγωγή και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων.

Υπάρχουν ακόμη αρκετές πτυχές στο θέμα οι οποίες δεν έχουν διευκρινιστεί. Όμως κανείς δεν μπορεί να παραγνωρίσει την πρόκληση που ανοίγεται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των επώδυνων καταστάσεων μέσω της εκλεκτικής αναστολής της παραγωγής και της δράσης των διαμεσολαβτιών της φλεγμονής, χωρίς ωστόσο να παραγνωρίζεται η συνύπαρξη και άλλων παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Black JA, Felts P, Smith KJ, Knocsis JD, Waxman SG. Distribution of sodium channels in chronically demyelinated spinal cord axons: Immuno-ultrastructural localization and electrophysiological observations. *Brain Res* 1991; 544:59-70.
- Cavanaugh JM, Ozaktay AC, Yamashita T et al. Mechanisms of low back pain: A neurophysiologic and neuroanatomical study. *Clin Orthop* 1997; 335:166-180.
- Chen CY, Cavanaugh JM, Ozaktay AC et al. Effects of phospholipase A2 on lumbar nerve root structure and function. *Spine* 1997; 22:1057-1064.
- Hanai F, Matsui N, Hongo N. Changes in responses of wide dynamic range neurons in the spinal dorsal horn after dorsal root or dorsal root ganglion compression. *Spine* 1996; 21:1408-1415.
- Hashizume H, Kawakami M, Nishi H, Tamaki T. Histochemical demonstration of nitric oxide in herniated lumbar discs: A clinical and animal model study. *Spine* 1997; 22:1080-1084.
- Kang JD, Goergescu HI, Larkin L et al. Herniated lumbar and cervical intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. *Spine* 1996; 2:271-277.
- Kawakami M, Tamaki T, Hayashi N et al. Possible mechanism of painful radiculopathy in lumbar disc herniation. *Clin Orthop* 1998; 351:241-251.
- Kuslich SD, Ulstrom CL, Michael CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica: A report of pain response to tissue stimulation during operation on the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am* 1991; 22:181-187.
- Olmaker K, Rydevik B. Selective inhibition of Tumor Necrosis Factor-α prevents nucleus pulposus induced thrombus formation, intraneural edema and reduction of nerve conduction velocity. *Spine* 2001; 26:863-869.
- Olmaker K, Larsson K. Tumor necrosis Factor-α and nucleus pulposus induced nerve root injury. *Spine* 1998; 23:2538-2544.
- Olmaker K, Nordborg C, Larsson K, et al. Ultrastructural changes in spinal nerve roots induced by autologous nucleus pulposus. *Spine* 1996; 21:411-414.
- Olmaker K, Rydevik B, Nordborg C. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histological changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine* 1993; 18:1425-1432.
- Ozaktay AC, Kallakuri S, Cavanaugh JM. Phospholipase A2 sensitivity of the dorsal root and dorsal root ganglion. *Spine* 1998; 23:1297-1306.
- Saal JS, Franson RC, Dobrow R et al. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. *Spine* 1990; 15:674-678.
- Sugawara O, Atsuta Y, Iwahara T et al. The effect of mechanical compression and hypoxia on nerve root and dorsal root ganglia: An analysis of ectopic firing using an in vitro model. *Spine* 1996; 21:2089-2094.
- Takebayashi T, Cavanaugh JM, Ozaktay AC, Kallakuri S, Chen C. Effect of nucleus pulposus on the neural activity of dorsal root ganglion. *Spine* 2001; 26:940-945.
- Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 1983; 17:321-339.
- Yabuki S, Kikuchi S, Olmarker K et al. Acute effects of nucleus pulposus on blood flow and endoneurial fluid pressure in rat dorsal root ganglia. *Spine* 1998; 23:2517-2523.