

ΙΣΧΙΑΛΓΙΑ - ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΠΙΕΣΗ Ή ΑΜΕΣΟΣ ΧΗΜΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ;

Ι. ΤΣΙΓΓΑΝΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ισχιαλγία είναι ένα κοινό και ιδιαίτερα αναπηρικό σύμπτωμα της κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου.

Στους πάσχοντες ασθενείς οι απεικονιστικές εξετάσεις όπως μυελογραφία, αξονική τομογραφία, MRI δείχνουν πίεση της νωτιαίας ρίζας από δισκικό υλικό.

Η παθογένεια της ισχιαλγίας δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Μια νωτιαία ρίζα που δέχεται πίεση δεν προκαλεί πάντα πόνο. Επίσης, οι ασθενείς με κήλη μεσοσπονδύλιου δίσκου χωρίς ισχιαλγία, σε ποσοστό 20-30% έχουν παθολογικά ευρήματα πίεσης νωτιαίας ρίζας σε κάποια απεικονιστική μέθοδο.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι βιοχημικές αλλαγές που πυροδοτούνται από συστατικά του ηκτοειδούς πυρήνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ισχιαλγίας.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Οι νωτιαίες ρίζες δεν είναι τόσο προστατευμένες από συνδετικό ιστό όσο τα περιφερικά νεύρα. Παθολογικές καταστάσεις στο νωτιαίο σωλήνα που θέτουν τις ρίζες σε κίνδυνο, θα θεωρούνταν αμελητέες για τα περιφερικά νεύρα.

Στο επίπεδο του νωτιαίου γαγγλίου οι νωτιαίες ρίζες καλύπτονται από περινεύριο ανάλογο αυτού του περιφερικού νεύρου και από χαλαρό συνδετικό ιστό ανάλογο του επινευρίου. Οι άξονες βρίσκονται μέσα στο ενδονεύριο. Το ποσοστό του κολλαγόνου στο ενδονεύριο είναι πέντε φορές λιγότερο από ότι στα περιφερικά νεύρα και έξι φορές περισσότερο από αυτό του νωτιαίου μυελού.

Το περινεύριο των νωτιαίων ριζών δεν είναι τόσο αποτελεσματικός φραγμός στη διάχυση όπως των περιφερικών νεύρων. Έχει αποδειχτεί ότι υπάρχει μια ελεύθερη ροή ακόμα και μορίων υψηλού μοριακού βάρους.

ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΗ ΝΩΤΙΑΙΑ ΡΙΖΑ

Η μηχανική πίεση από δισκικό υλικό στη νωτιαία ρίζα έχει συνδεθεί με την ισχιαλγία. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη κρίσιμων επιπέδων πίεσης, πάνω από τα οποία προκαλούνται νευροφυσιολογικές αλλαγές στη λειτουργία των νωτιαίων ριζών.

Η μηχανική πίεση δρα στη νωτιαία ρίζα προκαλώντας:

- α) Παρεμπόδιση της απαγωγής του αίματος από τα φλεβίδια.
- β) Επιβάρυνση της κυκλοφορίας των αρτηριδίων και πλήρη αποκλεισμό σε επίπεδα πίεσης λίγο πιο κάτω της συστολικής.

γ) Μείωση της διάχυσης τροφικών στοιχείων από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).

δ) Αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, ενδονευρικό οίδημα και ενδονευρική ίνωση.

ε) Διαταραχές της αγωγιμότητας, με τις αισθητικές ίνες να είναι πιο ευαίσθητες από τις κινητικές.

Πίεση 10mmHg προκαλεί μείωση της ενδονευρικής κυκλοφορίας και μείωση της παροχής θρεπτικών ουσιών στη ρίζα. Ολική ισχαιμία προκαλείται σε επίπεδα πίεσης ίδια με τη μέση αρτηριακή πίεση. Οίδημα προκαλείται με πίεση 50mmHg για περισσότερο από δυο λεπτά. Φαίνεται ότι υπάρχει ένας ουδός πίεσης μεταξύ 50-70mmHg για την ύπαρξη αλλαγών. Σε κλινικά σημαντικές περιπτώσεις η πίεση μετρήθηκε περίπου 55mmHg.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση δισκεκτομής και μετρήθηκε διεγχειρητικά η πίεση, συγκρίθηκαν οι τιμές αυτής με τα κλινικά συμπτώματα πριν τη δισκεκτομή.

Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία ή τη διάρκεια των συμπτωμάτων, του SLR (δοκιμασία "straight leg raising") και της ύπαρξης άλγους στο άλλο σκέλος (cross leg pain).

Ο βαθμός πίεσης βρέθηκε σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ύπαρξη ανταλγικής σκολίωσης. Επίσης στατιστικά σημαντική ήταν η σχέση μεταξύ πίεσης και της ύπαρξης ή όχι νευρολογικών συμπτωμάτων.

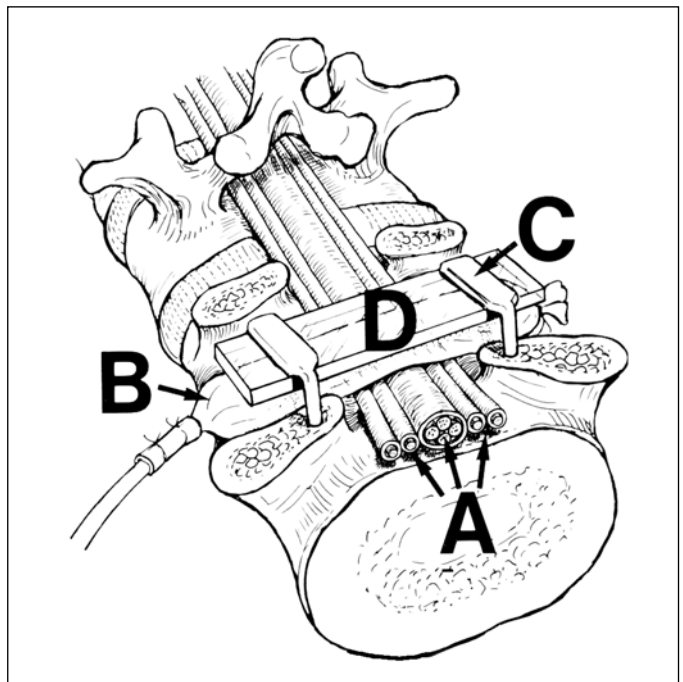
Επιπλέον, η πίεση ήταν σημαντικά αυξημένη και σε στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε ασθενείς με βαρύτερα νευρολογικά συμπτώματα (πτώση ποδός, δυσλειτουργία ουροδόχου κύστης).

Ενδιαφέρουσα είναι η έλλειψη συσχέτισης της πίεσης και του SLR. Ο περιορισμός του SLR θεωρείται παραδοσιακά αξιόπιστο κλινικό σημείο πίεσης της νωτιαίας ρίζας. Πρόσφατες μελέτες με αξονικό τομογράφο δείχνουν ότι ο περιορισμός του SLR δεν συνδέεται με το μέγεθος ούτε με τη θέση της κήλης του μεσοσπονδύλιου δίσκου και ότι η μείωση του μεγέθους μιας κήλης με το χρόνο δεν συνοδεύεται από βελτίωσή του.

Από πειραματικές μελέτες, κατά τις οποίες σε πειραματόζωα προκλήθηκε με μπαλόνι άμεση πίεση στο νωτιαίο μυελό, φαίνεται ότι ο ρυθμός αύξησης της πίεσης συνδέεται θετικά με τη βλάβη στο νωτιαίο μυελό. Γρήγορος ρυθμός προκαλεί μεγαλύτερο ενδονευρικό οίδημα και μεγαλύτερη μείωση της αγωγιμότητας¹ (εικόνες 1, 2).

ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Είναι γνωστό ότι η έναρξη και η ρύθμιση των αντιδράσεων του ανοσοποιητικού συστήματος περιλαμβάνει πολλαπλές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων του. Σε πολλές περιπτώσεις αυτές οι αλληλεπιδράσεις ρυθμίζονται από ουσίες που παράγονται από αυτά τα κύτταρα. Ανάλογα



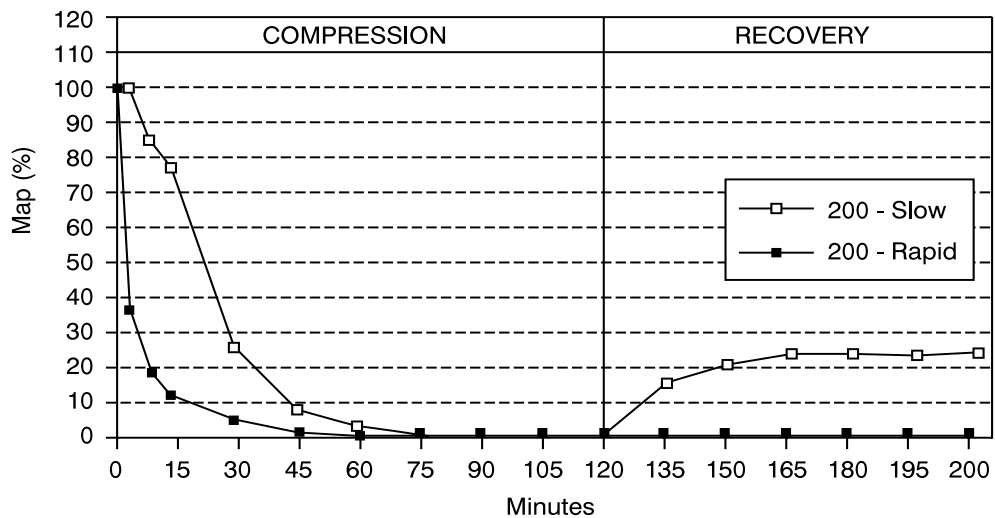
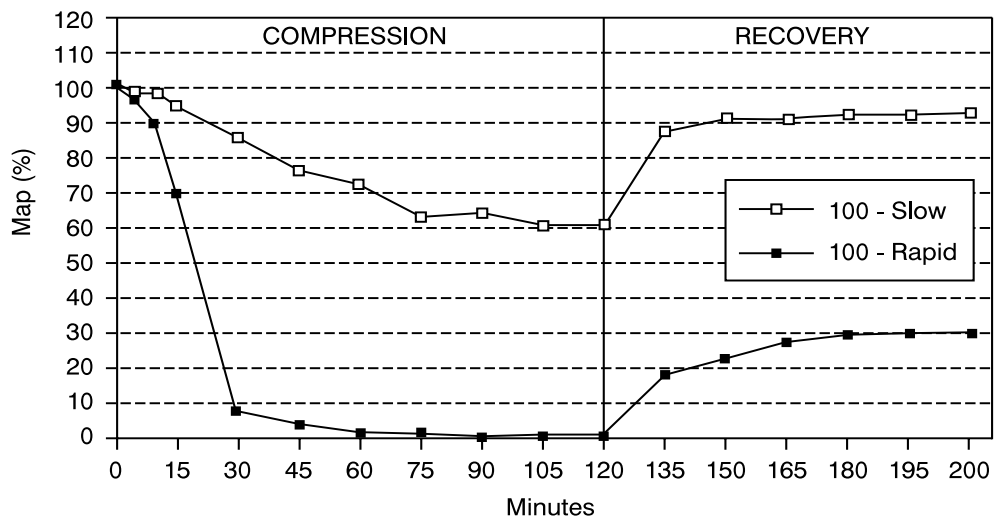
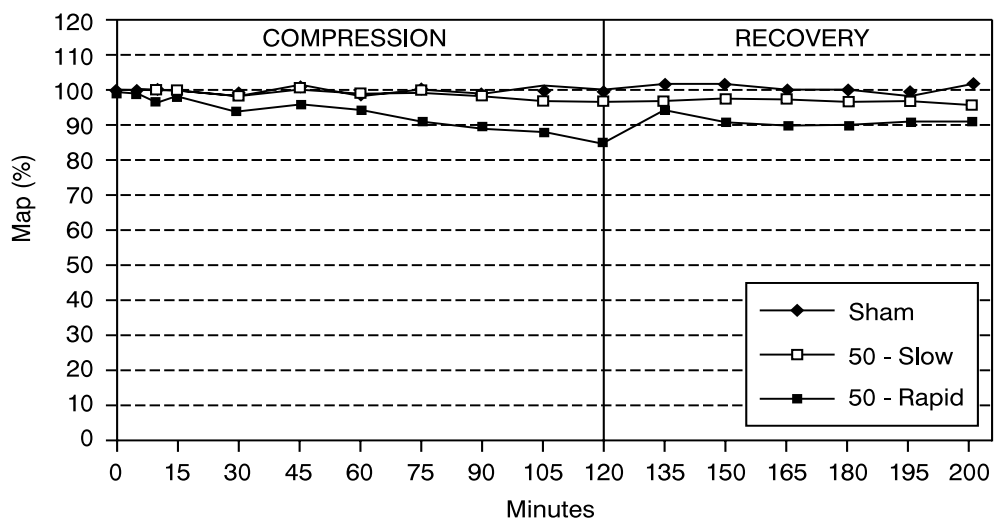
Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση πειραματικής διάταξης: Η ιπποουρίδα (A) πιέζεται από ένα μπαλόνι (B) το οποίο συγκρατείται στη σπονδυλική στήλη από δύο βελόνες σχήματος L (C) και μια πλάκα plexiglass (D).

με την πηγή τους αυτές οι ουσίες καλούνται λεμφοκίνες (lymphokines), όπως η παραγόμενη από τα T-λεμφοκύτταρα IL-2, ή οι παραγόμενες από τα μονοκύτταρα μονοκίνες (monokines), όπως ο παράγοντας TNF- α . Με δεδομένο ότι αυτές οι ουσίες-πολυπεπίδια δρουν σε πολλά επίπεδα και παράγονται από πολλούς τύπους κυττάρων, συνηθίζεται να ομαδοποιούνται κάτω από το όνομα κυτοκίνες (cytokines).

Οι ουσίες αυτές είναι ήδη αρκετές και ο κατάλογος αυξάνει συνεχώς. Λόγω των πολλαπλών επιπέδων δράσης τους και του πλειοτροπισμού που εμφανίζουν είναι δύσκολη η κατάταξή τους σε κατηγορίες.

Γενικές ιδιότητες των κυτοκινών

- Αρκετές κυτοκίνες παράγονται από περισσότερους τύπους κυττάρων. Παράδειγμα η IL-2 και ο TNF- α που παράγονται σχεδόν από κάθε κύτταρο.
- Η δράση τους είναι πολλαπλή, για παράδειγμα η IL-2, που αρχικά εθεωρείτο παράγοντας αύξησης των T-λεμφοκυττάρων, επηρεάζει την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση και των B-λεμφοκυττάρων.
- Οι κυτοκίνες δρουν με τρεις τρόπους: α) με δράση στο ίδιο το κύτταρο που τις παράγει (αυτοκρινής) β) με δράση σε κύτταρα στο άμεσο περιβάλλον τους (παρακρι-



Εικόνα 2. Μέσο ύψος δυναμικών των ταχέων νευρικών ινών εκφραζόμενο σε εκατοστιαίο ποσοστό της φυσιολογικής τιμής. Τα διαγράμματα δείχνουν τις τιμές για 2 ώρες συμπίεσης και 1,5 ώρες ανάνηψης, για πίεση από την τοποθέτηση της συσκευής και ταχεία και βραδεία εγκατάσταση πίεσης στα 50, 100 και 200mmHg.

νής) και γ) με δράση σε κύτταρα στη συστηματική κυκλοφορία (ενδοκρινής).

- Οι κυτοκίνες δρουν με σύνδεσή τους σε υποδοχείς στα κύτταρα-στόχους. Αποκλεισμός των υποδοχέων αυτών (για παράδειγμα με μονοκλωνικά αντισώματα) αναστέλλει τη δράση τους.

ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΔΙΣΚΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

Μία σειρά από εργασίες τα τελευταία χρόνια συνδέουν την ισχιαλγία με άμεσο χημικό ερεθισμό από πυρηνικό υλικό, το οποίο προκαλεί νευροφυσιολογικές και ιστολογικές αλλαγές στη νωτιαία ρίζα.

Το 1983 ο Rydevik τοποθέτησε αυτόλογο πυρηνικό υλικό σε κνημιαίο νεύρο κουνελιών. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη νευρική λειτουργία ή τη δομή.

Το 1993 ο Olmarker² τοποθέτησε επισκληριδίως σε χοίρους αυτόλογο πυρηνικό υλικό, σε μια προσπάθεια να μιμηθεί την κήλη του μεσοσπονδύλιου δίσκου χωρίς την ύπαρξη μηχανικής πίεσης. Η σύγκριση έγινε με χοίρους στους οποίους τοποθετήθηκε οπισθοπεριποναϊκό λίπος.

Μια σειρά από εργασίες είχαν προτείνει τον ερεθισμό των νωτιαίων ριζών από γλυκοπρωτεΐνες, ανοσοσφαιρίνη IgG και ιόντα υδρογόνου. Είχε επίσης προταθεί η θεωρία της αυτοάνοσης αντίδρασης, βασισμένη στο γεγονός ότι ο ανάγγειος πυρήνας του δίσκου είναι φυσιολογικά απομονωμένος από το ανοσοποιητικό σύστημα. Η έκθεσή του στην περίπτωση μιας κήλης σημαίνει και την παρουσία αντιγονικών στοιχείων στο ανοσοποιητικό σύστημα³.

Αυτή η εργασία κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της ταχύτητας αγωγής στις νωτιαίες ρίζες που είχε τοποθετηθεί δισκικό υλικό. Επιπλέον, η ιστολογική εξέταση έδειξε εκφύλιση των νευρικών ινών.

Σε επόμενη εργασία⁴, η χορήγηση μεθυλοπρεδνιζολόνης ενδοφλεβίως σε χοίρους (όπου επίσης είχε τοποθετηθεί αυτόλογο δισκικό υλικό επισκληριδίως) ανέστειλε τη μείωση της ταχύτητας αγωγής των νωτιαίων ριζών. Φάνηκε, λοιπόν, ότι μια φλεγμονώδης αντίδραση ήταν υπεύθυνη για τις βλάβες που παρατηρήθηκαν.

Εργασίες που ακολούθησαν έδειξαν την πρόκληση από δισκικό υλικό οιδήματος στη μυελίνη (χωρίς τη μεσολάβση πίεσης), αυξημένη διαπερατότητα τριχοειδών, αύξηση της ενδονευρικής πίεσης και μείωση της ενδονευρικής ροής αίματος. Η τοποθέτηση δισκικού υλικού που είχε πρώτα καταψυχθεί και τα κύτταρα είχαν καταστραφεί, δεν προκάλεσε βλάβες στη νωτιαία ρίζα. Ενεργά κύτταρα ήταν υπεύθυνα για τις βλάβες⁵.

Το 1998⁶ από τον Olmarker απομονώθηκε ο TNF-α σε κύτταρα του ηκτοειδούς πυρήνα. Ο TNF-α παράγεται ως πρόδρομη ουσία (pro-TNF) συνδεδεμένος με την κυττα-

ρική μεμβράνη και ενεργοποιείται με απελευθέρωσή του από μια μεταλλοενδοπεπτιδάση (TNF-α converting enzyme - TACE). Η τοποθέτηση TNF-α προκαλεί μείωση της νευρικής αγωγιμότητας, ίδια με αυτή που προκαλείται από ελεύθερο δισκικό υλικό, κάτι το οποίο δεν εμφανίζεται με άλλες κυτοκίνες που περιέχονται στον ηκτοειδή πυρήνα, όπως η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β) και η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ

Ο TNF-α μπορεί να απενεργοποιηθεί με πολλούς τρόπους. Η σύνθεσή του μπορεί να σταματήσει με χορήγηση κορτικοστεροειδών ή φαρμάκων όπως η κυκλοσπορίνη, η πεντοξυφυλλίνη και η κλωροπρομαζίνη. Τα παραπάνω, όμως, φάρμακα δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν κλινικά, λόγω της μη ειδικής τους δράσης και λόγω των σημαντικών παρενεργειών.

Ο καλύτερος τρόπος είναι η χρήση ειδικών TNF-α υποδοχέων (etanercept) ή αντί-TNF-α αντισωμάτων (inflixibam). Τέτοια φάρμακα ήδη κυκλοφορούν στο εμπόριο για άλλες ασθένειες στις οποίες θεωρείται υπεύθυνος ο TNF-α, όπως η νόσος του Crohn και η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Η χρήση των παραπάνω⁷ σε ερευνητικό επίπεδο, έδειξε ότι η ειδική απενεργοποίηση του TNF-α προλαμβάνει τις αλλοιώσεις στις νωτιαίες ρίζες και μειώνει τις δομικές βλάβες που προκαλούνται από τον ηκτοειδή πυρήνα.

Ο συνδυασμός μηχανικής πίεσης και χημικής ευαισθητοποίησης προκαλεί πόνο, όπως έχει βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα.

Αυτό συμφωνεί με την κλινική παρατήρηση ότι κατά τη διάρκεια επεμβάσεων με τοπική αναισθησία, η κινητοποίηση και η μηχανική παραμόρφωση της νωτιαίας ρίζας που έχει ευαισθητοποιηθεί από δισκικό υλικό αναπαράγει τον πόνο, ενώ η παραμόρφωση μιας μη ευαισθητοποιημένης ρίζας, όχι.

Φαίνεται ότι περαιτέρω έρευνα και κλινικές μελέτες θα κάνουν πιθανά δυνατή τη φαρμακολογική πρόληψη σε πρώιμα στάδια της ευαισθητοποίησης της νωτιαίας ρίζας, με στόχο την αντιμετώπιση της ισχιαλγίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Olmarker K et al. Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental, graded compression: An experimental study on the pig cauda equina with special reference to differences in effect between rapid and slow onset of compression. *Spine* 1989; 14:569-73.
2. Olmarker K et al. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine* 1993; 18:1425-32.
3. Nygaard Op et al. The inflammatory properties of contained

- and noncontained lumbar disc herniation. *Spine* 1997 Nov 1; 22(21):2484-8.
4. Olmarker K et al. Effects of methylprednisolone on nucleus pulposus-induced nerve root injury. *Spine* 1994 Aug 15; 9(16):1803-8.
 5. Olmarker K et al. The effects of normal, frozen, and hyaluronidase-digested nucleus pulposus on nerve root structure and function. *Spine* 1997 Mar 1; 22(5):471-5.
 6. Olmarker K, Larsson K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine* 1998 Dec 1; 23(23):2538-44.
 7. Olmarker K, Rydevik B. Selective inhibition of tumor necrosis factor-alpha prevents nucleus pulposus-induced thrombus formation, intraneural edema, and reduction of nerve conduction velocity: possible implications for future pharmacologic treatment strategies of sciatica. *Spine* 2001 Apr 15; 26(8):863-9.
 8. GILES. *Clinical Anatomy and Management of Low Back Pain*.
 9. Kumar Cotran. *Basic pathology*.