

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Σύγχρονη παθοφυσιολογία της οσφυϊκής ριζοπάθειας Αντιμέτωπιση με επισκληρίδιες εγχύσεις κορτικοστεροειδών και τοπικών αναισθητικών

Η ανασκόπηση αναφέρεται στη σύγχρονη παθοφυσιολογία της οσφυϊκής ριζοπάθειας και μέσω αναφορών σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και ανθρώπους επεξηγεί τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της πάθησης. Επί πλέον, επεξηγείται η μετάβαση στις σύγχρονες μορφές αντιμετώπισης με επικέντρωση στις επισκληρίδιες εγχύσεις κορτικοστεροειδών και τοπικών αναισθητικών, που αναλύονται σχετικά με τη φαρμακολογία και τη σημασία τους στην αντιμετώπιση της νόσου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχέση μεταξύ οσφυϊκής ρήξης μεσοσπονδύλιου δίσκου (ΜΣΔ) και ισχιαλγίας (*sciatica*) περιγράφηκε αρχικά από τους Mixter και Barr το 1934.¹ Οι Semmes και Murphey περιέγραψαν παρόμοια οξεία παθολογία του δίσκου, με αποτέλεσμα ριζίτιδα, το 1943.² Ο Verbiest³ επέστησε την προσοχή στο ρόλο της ανάπτυξης στενώσεων στο κανάλι της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στα ριζιτικά σύνδρομα το 1954, ενώ και η συμπίεση των οσφυοϊερών νευρικών ριζών που προκύπτουν κατά την εκφυλιστική στένωση είχε περιγραφεί ήδη από το 1931.⁴ Επί πλέον, σχετικά και με τα άνω άκρα, σύνδρομα άλγους από στένωση που επισυμβαίνουν σε περιβάλλον εκφυλιστικής αρθρίτιδας, με επακόλουθο ερεθισμό των αυχενικών ριζών, αναγνωρίστηκαν από το 1943.² Κάθε ένα από αυτά τα άρθρα-ορόσημο συνέβαλε στην κατανόηση της μηχανικής παθοφυσιολογίας της ριζιτικής συμπτωματολογίας.

Αν και οι μηχανικοί παράγοντες που συμβάλλουν στα ριζιτικά σύνδρομα είχαν περιγραφεί από τη δεκαετία του 1940, στις αρχές της δεκαετίας του 1970 αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά η επίδραση χημικών και φλεγμονωδών παραγόντων των νευρικών βλαβών. Το 1973, οι Marshall

και Trethewie δήλωσαν: «Θεωρούμε ότι το οξύ άλγος στο δίσκο οφείλεται στον τοπικό ερεθισμό του νεύρου και της ρίζας, ο οποίος προκαλεί οίδημα και απελευθερώνει πρωτεΐνες και Η-ουσίες στην περιοχή του τραυματισμού του δίσκου. Η ανακούφιση από το άλγος με κορτιζόνη ενισχύει τα ευρήματα αυτά ...». Το συγκεκριμένο άρθρο έθεσε το πλαίσιο για περαιτέρω διερεύνηση των χημικών παραγόντων των νευρικών βλαβών.⁵

Η ισχιαλγία ή ισχιάδα (στα Αγγλικά αποδίδεται ως *sciatica*) ή σύνδρομο οσφυοϊερής ριζοπάθειας (*lumbosacral radicular syndrome*, LRS) είναι σύνολο συμπτωμάτων που αφορά σε άλγος κατά μήκος του ισχιακού νεύρου σε συνδυασμό με αισθητικές διαταραχές.⁶ Η ισχιαλγία ακολουθεί μια μεγάλη διαδρομή από την οσφύ, στο γλουτό, στο μηρό, στο γόνατο, στη γαστροκνημία και μερικές φορές μέχρι τον αστράγαλο και τα δάκτυλα του ποδιού, σπάνια δε στο περίναιο και στα γεννητικά όργανα. Η ισχιαλγία συνυπάρχει κατά κανόνα με την οσφουαλγία –αλλά όχι πάντα– και έχει χαρακτηριστικά άλγους που αλλάζει θέση, με ή χωρίς αίσθημα «καψίματος» ή «ψυχρού» στο πόδι, με «μουδιάσματα» ή «βελονιάσματα» στο δέρμα του μηρού, της γαστροκνημίας και του ποδιού.⁷ Σπανιότερα υπάρχει και «τοπική» ισχιαλγία, δηλαδή άλγος σε μία μόνο περιοχή κατανομής της ρίζας του ισχιακού

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(2):167–176
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(2):167–176

Ι. Διονυσιώτης

Κέντρο Φυσικής Ιατρικής και
Αποκατάστασης (ΚΕΦΙΑΠ), Νοσοκομείο
Φλώρινας, Αμύνταιο, Φλώρινα

Current knowledge
of the physiopathology of lumbar
radiculopathy: Management
using epidural injection of
corticosteroids and local
anesthetics

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αναισθητικά
Επισκληρίδιος
Κορτικοστεροειδή
Ριζοπάθεια

Υποβλήθηκε 9.12.2012
Εγκρίθηκε 28.12.2012

πλέγματος, δηλαδή ο ασθενής μπορεί να πονάει μόνο στον αστράγαλο, στην περόνη ή μόνο στο γλουτό κ.λπ.⁸

Η *οσφυϊκή ριζοπάθεια* από σημαντική στένωση του μεσοσπονδύλιου τρήματος εξ αιτίας προβολής ή πρόπτωσης υλικού του ηκητοειδούς πυρήνα του ΜΣΔ, προβολής σε αυτόν οστεοφύτων κ.ά. έχει ως επακόλουθο τη δυσλειτουργία των νωτιαίων ριζών που γεινιάζουν. Ανάλογα με ρίζα του ισχιακού πλέγματος που είναι ερεθισμένη, είναι διαφορετικά και τα συμπτώματα (π.χ. ρίζες Ο4, Ο5, Ι1). Βάσει της παλαιότερης ορολογίας “sciatica”, το άλγος αντανάκλα στο κάτω άκρο στην περιοχή κατανομής της ρίζας ή των ριζών που πάσχουν. Όμως, η συγκεκριμένη ορολογία είναι παραπλανητική, καθώς το αντανακλώμενο άλγος μπορεί να εμφανιστεί χωρίς νευρωνικό ερεθισμό και το νευρογενές άλγος ενδέχεται να παρουσιάζεται σε διαφορετικά δερματομία και μυοτόμια.⁹

Επί πλέον, από ανασκοπήσεις που προσπάθησαν να καθορίσουν τη διαγνωστική ακρίβεια κλινικών δοκιμασιών αναφορικά με τη διάγνωση της ριζοπάθειας βρέθηκε ότι στις περισσότερες μελέτες –που πραγματοποίησαν τη δοκιμασία straight leg raise (SLR), παθητική ανύψωση του ποδιού της συμπτωματικής πλευράς με τον ασθενή σε ύπτια θέση έναντι του σημείου Lasègue, που είναι μια επέκταση της SLR με τον άκρο πόδα σε ραχιαία κάμψη (αν υπάρχει άλγος, η δοκιμασία θεωρείται θετική)– υπήρχε μεγάλη ασυνέπεια όσον αφορά στη χρήση των εν λόγω όρων. Σε αρκετές από τις μελέτες που αναφέρονται στο SLR ως σημείο Lasègue, καθώς και σε μία μελέτη, περιγράφεται η διαδικασία της δοκιμής του Lasègue, αλλά χρησιμοποιήθηκε ο όρος SLR.¹⁰

Περίπου το 90% των οσφυοϊερών ριζοπαθειών προσβάλλουν τις ρίζες Ο5 και Ι1,¹³ με γενικά πολύ ευνοϊκή πρόγνωση.¹¹ Όσον αφορά στον επιπολασμό της οσφυοϊερής ριζοπάθειας, αναφέρεται ότι ανέρχεται στο 3–5% του πληθυσμού, με ίση κατανομή μεταξύ ανδρών και γυναικών. Οι άνδρες τείνουν να την εμφανίζουν περίπου στη δεκαετία των 40 ετών, ενώ στις γυναίκες παρουσιάζεται συνηθέστερα στη δεκαετία των 50 ετών.¹² Χωρίς οποιαδήποτε παρέμβαση, σχεδόν το 90% των περιπτώσεων θα σημειώσουν ύφεση εντός 6–12 εβδομάδων. Ωστόσο, από τη στιγμή που ο ασθενής εμφάνισε μια αρχική βλάβη στη μέση του δεν είναι ασυνήθεις οι υποτροπιάζουσες εξάρσεις, οι οποίες μπορεί να εκδηλωθούν στο πλαίσιο ενός εκλυτικού παράγοντα ή και χωρίς αυτόν. Σε συμφωνία με το παραπάνω, κάποιες βιβλιογραφικές αναφορές σημειώνουν ότι ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών (25–60%) από αυτό που γενικά αναγνωρίζεται μπορεί να εμφανίζει χρόνια ή κυμαινόμενα συμπτώματα, τα οποία σχετίζονται με τη σπονδυλική στήλη, ένα έτος ή περισσότερο μετά από το αρχικό συμβάν.¹⁴

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΣΦΥΪΚΗΣ ΡΙΖΟΠΑΘΕΙΑΣ (ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ, ΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΙΕΣΤΙΚΩΝ ΡΙΖΟΠΑΘΕΙΩΝ)

2.1. Μηχανική συμπίεση της ρίζας¹⁵

Η κατασκευή των νευρικών ριζών τις καθιστά ιστούς σχετικά χαμηλών επιδόσεων αντοχής στη συμπίεση. Τα νεύρα αποτελούνται από τους νευράξονες διαφόρων νευρώνων, οι οποίοι δημιουργούν διάφορες δέσμες ανάλογα με τη λειτουργία τους, κάθε μια από τις οποίες περιβάλλεται από μια λεπτή μεμβράνη κολλαγόνου ιστού, το ενδονεύριο. Το νεύρο φέρει εξωτερικά μια άκαμπτη μεμβράνη που το απομονώνει από τους περιβάλλοντες ιστούς και ονομάζεται περινεύριο. Οι ρίζες των σπονδυλικών νευρών (έχουν ενδονεύριο) και τα σύστοιχα αγγεία τους στερούνται περινεύριου και έχουν να επιδείξουν ελάχιστα αναπτυγμένο επινεύριο (ωστόσο, τα στρώματα που ισοδυναμούν με το περινεύριο και το επινεύριο είναι εγκεφαλονωτιαίο υγρό και μήνιγγες, αντίστοιχα), στοιχεία που τις καθιστούν συγκριτικά λεπτές δομές οι οποίες δεν είναι καλά μονωμένες για να αντισταθούν σε συμπιεστικές δυνάμεις, οπότε και είναι ιδιαίτερα ευάλωτες σε μηχανικές βλάβες.

Επειδή οι ρίζες των νευρών είναι συνδεδεμένες με τα σπονδυλικά σώματα κατά την έξοδό τους από τον κοινό σάκο της σκληράς μήνιγγας και τον υποκείμενο αυχένα του τόξου των σπονδύλων μέσα στο τρήμα από συνδεσμικές συνδέσεις, μια κήλη δίσκου κοιλιακά της ρίζας είναι ικανή να παραγάγει υψηλές δυνάμεις εφελκυσμού. Η κατάσταση είναι ανάλογη με την ένταση που παράγεται στο τόξο από την έλξη του χεριού του τοξότη.

Ζωικά μοντέλα συμπίεσης της ιππουρίδας έχουν δείξει ότι η συμπίεση της ρίζας νεύρου εξασθενεί τη θρέψη του. Σε μια σειρά πειραμάτων, οι Olmarker et al έδειξαν ότι μηχανική συμπίεση νευρικών ριζών (σε χοίρους) στην ιππουρίδα οδήγησε σε μειωμένη παροχή θρεπτικών συστατικών μέσω της μείωσης τόσο της ροής του αίματος όσο και της διάχυσης θρεπτικών ουσιών από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.^{16,17} Επί πλέον, η παροχή αίματος προς τις σπονδυλικές νωτιαίες ρίζες δεν είναι τόσο ασφαλής όσο των ομόλογων περιφερικών νευρών τους.^{18–20}

Συμπερασματικά, είναι πιθανό ότι η κυριότερη μηχανική επίδραση σε κήλη ΜΣΔ ή εκφυλιστική στένωση σε νευρωνικό ιστό είναι αυτή που προκαλείται από αυξημένη πίεση.¹⁸

In vivo μελέτες για την επίδραση της πίεσης στις νευρικές ρίζες έχουν αποκαλύψει ότι το αρχικό αποτέλεσμα προέρχεται πιθανόν από διαταραχή της ροής του φλεβικού αίματος στα μικρά αγγεία, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί με πιέσεις 5–10 mmHg. Στα επίπεδα αυτά έχει διαπιστωθεί τριχοειδική στάση και ισχαιμία.¹⁶ Μερική απόφραξη της

αξονικής μεταφοράς μπορεί να παρατηρηθεί και με πίεση τόσο χαμηλή όσο τα 10 mmHg.²¹ Σε επίπεδο πιέσεων περίπου 50 mmHg η τοπική τριχοειδής διαπερατότητα αυξάνει, με αποτέλεσμα εξαγγείωση της λευκωματίνης και τοπικό οίδημα.²² Αποτυχία νευρικής αγωγιμότητας επισυμβαίνει όταν πιέσεις 50–75 mmHg διατηρηθούν για 1–2 ώρες, ενώ η νευρική ισχαιμία μπορεί να είναι πλήρης σε έκθεση σε πιέσεις που κυμαίνονται από 70–130 mmHg.²⁰ Παρ' ότι η τοπική συμπίεση του νευρικού ιστού μπορεί να προκαλέσει άμεσες δομικές προσβολές, περιλαμβανομένης της παραμόρφωσης των κόμβων (περισφίξεων) του Ranvier και της μυελίνης, οι βλάβες αυτές παρατηρούνται κατά κανόνα όταν διατηρούνται υψηλότερες πιέσεις. Οι τραυματισμοί επισυμβαίνουν συχνότερα σε συνδυασμό έκθεσης σε χαμηλότερες πιέσεις (δηλαδή <200 mmHg) –που ενδέχεται να προκύψουν σε περιβάλλον διαταραχής του αίματος– και μειωμένου θρεπτικού εφοδιασμού του νευρικού ιστού.²⁰

2.2. Ιστολογικά ευρήματα

Σε συμπίεσμένες ρίζες νεύρων είναι εμφανή τα στοιχεία ενδονεύριου οιδήματος, το οποίο μπορεί άμεσα να οδηγήσει σε ίνωση των νεύρων και τραυματισμό. Εναλλακτικά, το ενδονεύριο οίδημα είναι δυνατόν δευτερευόντως να οδηγήσει σε «σύνδρομο διαμερίσματος», κατά το οποίο οι πιέσεις στο εσωτερικό της ρίζας του νεύρου υπερβαίνουν την πίεση αιμάτωσης, με αποτέλεσμα ισχαιμία της ρίζας του νεύρου και βλάβη αυτής.²³ Σε αντιδιαστολή με μια περισσότερο διαβαθμισμένη συμπίεστική βλάβη, ο σχηματισμός οιδήματος σε νευρικές ρίζες έχει αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα έντονος με την ταχεία συμπίεση.²² Το εν λόγω εύρημα μπορεί να υποδηλώνει ότι ο νευρικός ιστός είναι σε θέση να ανταποκριθεί καλύτερα σε μια βαθμιαία δομική εκφύλιση, όπως εκφυλιστική στένωση, παρά σε μια πιο οξεία δισκογενή ή τραυματική συνθλιπτική προσβολή.

Μηχανικές βλάβες νωτιαίων νεύρων μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονες μέσα στο τρήμα, όπου αισθητικές και κινητικές ρίζες καθώς και το γάγγλιο της οπισθίας νωτιαίας ρίζας (DRG) περιβάλλονται από ένα άκαμπτο περίβλημα.²² Η συμπίεση του περιριζιτικού φλεβικού πλέγματος εντός του τρήματος και η συνακόλουθη στάση του αίματος είναι δυνατόν να οδηγήσει σε συμφόρηση, ισχαιμία, ενδονεύριο οίδημα και αυξημένη ενδονεύρια πίεση.²⁴ Εκτός από αυτά τα άμεσα συμπίεστικά αποτελέσματα, οι μηχανικές καταπονήσεις μπορεί επίσης να προκαλέσουν απώλεια της φυσιολογικής κινητικότητας των νεύρων. Οι ρίζες και τα νωτιαία νεύρα τυπικά ολισθαίνουν 2–5 mm μέσα στο τρήμα τους.²⁵ Σε μια συμπίεστική βλάβη, τα τραυματισμένα νεύρα ενδέχεται να παγιδευτούν με γειτονικές δομές τους με πιθανό αποτέλεσμα την απώλεια της φυσιολογικής

ολίσθησης, γεγονός που καθιστά το νεύρο ευάλωτο σε περαιτέρω εφελκυσμό και ερεθισμό λόγω επιμήκυνσης κατά τη διάρκεια της κίνησης.²⁶

Αν και τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι η μηχανική δράση στην κήλη δίσκου αποτελεί τον κύριο παράγοντα στη γένεση ριζοπάθειας, υπάρχουν κλινικές ενδείξεις ότι η μηχανική συμπίεση και μόνο μπορεί να μην είναι επαρκής αιτία για τη ριζοπάθεια που σχετίζεται με κήλη δίσκου. Παρά το γεγονός ότι οι πολλαπλές αυτές αρνητικές μηχανικές επιπτώσεις στο νευρικό ιστό έχουν επαρκώς περιγραφεί, πρόσφατες κλινικές και ακτινολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο μηχανισμός του τραυματισμού σε ριζοπάθεια είναι μια περισσότερο πολυπαραγοντική διαδικασία.

Το ανωτέρω γεγονός αποδείχθηκε από μελέτη των οσφυϊκών μαγνητικών τομογραφιών ασυμπτωματικών ατόμων, η οποία αποκάλυψε κήλη δίσκων στο 20% των ατόμων ηλικίας <60 ετών και στένωση στο 21% των ηλικιωμένων.²⁷ Τα εν λόγω ευρήματα σε ασθενείς χωρίς ριζιτικά συμπτώματα υποδεικνύουν ότι η παρουσία μιας οξείας δισκογενούς ή εκφυλιστικής στενωτικής διάταξης συχνά δεν έχει ως αποτέλεσμα ριζιτικά συμπτώματα (όσον αφορά στη σύνδεση με την παθοφυσιολογία άλγους, βλ. παρακάτω).^{28,29} Επί πλέον, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι αν και σε μια φλεγμονή των νευρικών ριζών ακόμα και ελάχιστον χειρισμοί είναι συνήθως επώδυνοι, συμπίεση μιας φυσιολογικής νευρικής ρίζας συνήθως δεν προκαλεί επώδυνη αντίδραση.^{30–32} Η παρατήρηση αυτή έγινε για πρώτη φορά το 1958 από τους Smythe και Wright,³² οι οποίοι τοποθέτησαν νάιλον ράμματα σε φυσιολογικές ρίζες νεύρων διεγχειρητικά. Παρά την τάση μετεγχειρητικά, δεν περιγράφηκε κάποιο άλγος. Ομοίως, κατά τη διάρκεια αποσυμπίεσης, οι Kuslich et al παρατήρησαν ότι σε φυσιολογική ή μη συμπίεσμένη νευρική ρίζα οι χειρισμοί μπορεί να συνοδεύονται από τις σχετικές παραισθησίες, αλλά χωρίς σοβαρό άλγος.³⁰

Ενώ οι ερεθισμένες νευρικές ρίζες εμφανίζουν ευαισθησία σε μηχανική συμπίεση, σε μη ευαισθητοποιημένες δεν παρατηρείται ανάλογη ευαισθησία. Το ριζιτικό άλγος θα μπορούσε να παραχθεί μόνο μέσα από τη διέγερση μιας οιδηματώδους ή διατεταμένης νευρικής ρίζας. Η ίδια παρατήρηση όμως φαίνεται να μην ισχύει και για το ιδιαίτερα ευαίσθητο DRG. Οξεία συμπίεση ενός κανονικού DRG μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενη πυροδότηση.^{33,34}

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι οι ασθενείς που διαμαρτύρονται για άλγος στο άκρο συνήθως βελτιώνονται πριν από τη μορφολογική αποκατάσταση της βλάβης του δίσκου.³⁵ Το εν λόγω εύρημα παρέχει περαιτέρω υποστήριξη στους μη μηχανικούς παράγοντες

που συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της ριζοπάθειας.

Μια πιο πρόσφατη κλινική έρευνα έδειξε ότι δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ πίεσης νευρικής ρίζας από μια οξεία κήλη δίσκου και περιορισμού στη δοκιμασία SLR.³⁶ Οι εν λόγω παρατηρήσεις υποχρεώνουν τον κλινικό ιατρό να εξετάσει μη μηχανικούς αλλά και λιγότερο εμφανείς παράγοντες για την πιθανή συμβολή τους στη ριζιτιδική παθολογία.

2.3. Βιοχημικά αίτια

Ένας μεγάλος όγκος δημοσιεύσεων εμπλέκει βιοενεργά μόρια εντός του δίσκου ως σημαντικά στην ευαισθητοποίηση των ριζών των νευρών και συμμετέχοντα στην παθογένεια της ριζοπάθειας.

Για την καλύτερη κατανόηση της βιοχημικής παθοφυσιολογίας θα αναλυθούν εκτενώς στη συνέχεια εργασίες σε πειραματόζωα, αλλά και σε ανθρώπους.

Οι Olmarker et al ανέφεραν ότι, όταν αυτογενής πηκτοειδής πυρήνας του ΜΣΔ εφαρμόστηκε επισκληρίδια σε φυσιολογική ιππουρίδα χοίρων, παρατηρήθηκαν παθοφυσιολογικά ευρήματα που υποδήλωναν ριζοπάθεια (μείωση της ταχύτητας της νευρικής αγωγιμότητας) και ιστολογικά στοιχεία εκφύλισης των νευρικών ινών (αξονικό οίδημα και απομυελίνωση), ακόμη και στην απουσία οποιασδήποτε συμπίεσης των νευρικών ριζών, σε σύγκριση με τα ζώα ελέγχου όπου είχε εφαρμοστεί οπισθοπεριτοναϊκό λίπος (με επισκληρίδια εφαρμογή). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο πηκτοειδής πυρήνας του ΜΣΔ μπορεί να προκαλέσει νευρική βλάβη των ιστών με μηχανισμούς άλλους από αυτούς της μηχανικής συμπίεσης. Οι εν λόγω μηχανισμοί ενδέχεται να βασίζονται σε άμεση βιοχημική επίδραση των συστατικών του πηκτοειδούς πυρήνα στη δομή και τη λειτουργία των νευρικών ινών και σε μικροαγγειακές αλλαγές, περιλαμβανομένης της φλεγμονώδους αντίδρασης στις ρίζες των νευρών. Η επισκληρίδια εφαρμογή του πηκτοειδούς πυρήνα στις νευρικές ρίζες της ιππουρίδας σε χοίρους, χωρίς να συνδέεται με μηχανική συμπίεση νευρικών ριζών, οδήγησε σε έντονη μείωση της νευρικής αγωγιμότητας, σε σύγκριση με την αντίστοιχη εφαρμογή του λίπους στην ομάδα ελέγχου. Ακόμα, η εφαρμογή του υλικού του πυρήνα είχε ως αποτέλεσμα εντονότερη ιστολογική βλάβη από την παρατηρηθείσα στους μάρτυρες. Τα συγκεκριμένα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ενδέχεται να υπάρχει άμεση βιοχημική επίδραση του πηκτοειδούς υλικού του πυρήνα του νευρικού ιστού, που έχει ως αποτέλεσμα φλεγμονώδη, μικροαγγειακή και δομική βλάβη.³⁷

Στο μοντέλο χοίρων, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) προκάλεσε μείωση στην ταχύτητα αγωγής νευρών

παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε με τον αυτόλογο πηκτοειδή πυρήνα, σε αντίθεση με την ιντερλευκίνη 1-βήτα (IL-1β) και την ιντερφερόνη γάμμα (INF-γ). Επί πλέον, αναστολή του TNF-α με ινφλιξιμάμπη (ενός μονοκλωνικού αντισώματος στον TNF-α) ανάστειλε το άλγος σε πείραμα με ποντίκια (δίσκο/ρίζα). Συνολικά, οι ρόλοι του TNF-α και των άλλων βιοενεργών παραγόντων στην κήλη δίσκων που σχετίζονται με ριζοπάθεια παραμένουν ανεπαρκώς διαγνωσμένοι.^{38,39}

Συγγραφείς σε μεταγενέστερες μελέτες επιχειρήσαν να καθορίσουν αν οι αλλαγές στη δομή των νευρών και στην ηλεκτροφυσιολογία συσχετίζονται με το κλινικό σύνδρομο της ριζοπάθειας.

Σε μια τέτοια μελέτη, αρουραίοι υποβλήθηκαν σε πεταλεκτομή και τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες τρεις ομάδες: (α) Εφαρμογή τομής του δίσκου έτσι ώστε το περιεχόμενο του πηκτοειδούς πυρήνα να μπορεί να έλθει σε επαφή με τη νευρική ρίζα χωρίς όμως να την εκτοπίζει, (β) μετατόπιση της νευρικής ρίζας με την τοποθέτηση μιας καρφίτσας στο σπονδυλικό σώμα ώστε να εκτρέπεται η πορεία της ρίζας, αλλά χωρίς τομή του δίσκου, (γ) τομή του δίσκου και παρεκτοπισμός των νευρικών ριζών με μια καρφίτσα στο σπονδυλικό σώμα. Μόνο τα ζώα που είχαν συγχρόνως τομή δίσκου και εκτοπισμό ρίζας εμφάνιζαν συμπεριφορά που υποδείκνυε άλγος και ριζοπάθεια.⁴⁰

Οι αρθρικές κυτταροκίνες έχει δειχθεί ότι διαταράσσουν τη λειτουργία του ισχιακού νεύρου σε μοντέλο αρουραίων, αυξάνοντας την πιθανότητα ότι διαρροή αρθρικού υγρού από μια παράπλευρη ζυγοσποφυσική άρθρωση θα μπορούσε να συμβάλλει σε ριζιτιδική παθολογία.⁴¹ Σε μια ελεγχόμενη μελέτη της συμπεριφοράς σε μοντέλο αρουραίων εφαρμόστηκαν χαλαρά ράμματα χρωμίου εντέρου στις κατώτερες οσφυϊκές ρίζες των νευρών. Σε αυτά τα ζώα, η ανάνηψη από θερμική υπεραλγησία φάνηκε να εξαρτάται –εν μέρει– από τη μείωση της δραστηριότητας της τοπικής φωσφολιπάσης A2 μετά την απολίνωση. Στις ομάδες όπου τα κορτικοστεροειδή εισήχθησαν επισκληρίδια, παρατηρήθηκε εντονότερη μείωση της δραστηριότητας της φωσφολιπάσης A2 και ταχύτερη επιστροφή στην κανονική συμπεριφορά.⁴² Μια βραβευμένη μελέτη διερεύνησε συγκεκριμένα το δυναμικό ρόλο του παράγοντα TNF-α σε ισχιαλγία που συνδεόταν με την οσφυϊκή κήλη δίσκου. Όταν ο TNF-α εφαρμόστηκε εξωγενώς σε αρουραίους *in vivo*, εμφάνισε νευροπαθολογικά αποτέλεσμα και αλλαγές στη συμπεριφορά παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν με την εφαρμογή του πηκτοειδούς πυρήνα. Τα σχετικά ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο TNF-α μπορεί να αποτελεί βασικό παράγοντα στην παθοφυσιολογική διεργασία που οδηγεί σε ριζιτιδικό άλγος.⁴³ Ανοσοϊστολογικές μελέτες σε ιστό από οσφυϊκές κήλες δίσκου έχουν ανιχνεύσει αυξη-

μένα επίπεδα αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2) και της προσταγλανδίνης E2 (PGE-2).^{44,45} Μέσα από την επιλεκτική δέσμευση των COX-2 επίσης ήταν ευδιάκριτο ότι καταστέλλεται και η σύνθεση PGE-2, υποδηλώνοντας ότι οι COX-2 και οι σχετιζόμενες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μπορεί να συμβάλλουν στη ριζοπάθεια μέσω αύξησης της έκφρασης της σύνθεσης των προσταγλανδινών.⁴⁵ Κατά παρόμοιο τρόπο παρατηρήθηκε ότι η εισαγωγή του αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης 2 σε ένα μοντέλο αρουραίων με ριζοπάθεια είχε ως αποτέλεσμα την εξασθένηση της μηχανικής αλλοδυνίας.

Οι συμπεριφορές που παρέπεμπαν σε άλγος ήταν σημαντικά λιγότερες τόσο στην ομάδα που έλαβε θεραπεία συστηματικά όσο και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία ενδορραχιαία, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα που έλαβε ενδορραχιαία θεραπεία κατέδειξε τη μεγαλύτερη βελτίωση και μια στατιστικά σημαντική εξασθένηση της αλλοδυνίας.

Μελέτες του ρόλου της φλεγμονής σε ριζιτιδικά σύνδρομα έχουν ρίξει επίσης φως σε μια ενδεχομένως συστηματική φλεγμονώδη διαδικασία και σε αυξημένα επίπεδα πλάσματος C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε απάντηση των τοπικών τραυματισμών νευρικών ριζών.⁴⁶

Σε μοντέλο σκύλου, από την τομή ενός γειτονικού ινώδους δακτυλίου χωρίς εμφανή μηχανικό στρεσογόνο παράγοντα, η επακόλουθη τριχοειδική στάση μείωσε σημαντικά την ταχύτητα αγωγιμότητας ενώ παρατηρήθηκαν δομικές αξονικές αλλαγές. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι μια ρήξη του ινώδους δακτυλίου, η οποία ενδέχεται να μην είναι ακτινολογικά ορατή, καθώς και η επακόλουθη διαρροή πηκτοειδούς πυρήνα, μπορεί να συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της ριζοπάθειας.⁴⁷

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανευρίσκονται πολλές μελέτες που έχουν προσδιορίσει αρκετούς γνωστούς φλεγμονώδεις ρυθμιστές στην περίπτωση της κήλης δίσκου και της βλάβης νεύρων. Υψηλά επίπεδα της φωσφολιπάσης A2 έχουν εντοπιστεί στην κήλη δίσκου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε δισκεκτομή για ριζοπάθεια.^{48,49} Αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών, λευκοτριενίων, μονοξειδίου του αζώτου, ανοσοσφαιρινών και ιντερλευκινών έχουν επίσης ανιχνευτεί στο σημείο του τραυματισμού του δίσκου.⁵⁰

Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι υψηλές συγκεντρώσεις φωσφολιπάσης A2 (PLA 2), ενός ενζυμικού δείκτη της φλεγμονώδους αλληλουχίας των προσταγλανδινών και των λευκοτριενίων, ανιχνεύονταν σε ανθρώπινες οσφυϊκές κήλες πηκτοειδούς πυρήνα και εκφυλιστικούς δίσκους. Η μελέτη υπέθεσε ότι η διαρροή της PLA 2 ή άλλου νευροτοξικού χημικού παράγοντα μέσα στο δίσκο μπορεί να ερεθίσει μικρές νευρικές ίνες χωρίς μυελίνη στον πηκτοειδή πυρήνα ή σε γειτονικές δομές, όπως τις νωτιαίες ρίζες.

Η σχέση μεταξύ των κλινικών συμπτωμάτων και της παρουσίας φλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα μακροφάγα, τα λευκοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα, παραμένει ασαφής,⁵² αν και έχουν εντοπιστεί πολλαπλοί φλεγμονώδεις ρυθμιστές στην περιοχή τραυματισμού του δίσκου.

Διενεργήθηκε ανοσοϊστοχημική ανάλυση σε 96 κήλες δίσκου και συσχετίστηκε με κινητική αδυναμία των ασθενών και ανταπόκριση στη δοκιμασία SLR. Δεν αναγνωρίστηκε σημαντική σχέση μεταξύ της παρουσίας των φλεγμονωδών κυττάρων και των κλινικών συμπτωμάτων. Μόνο τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα παρουσίασαν μια μικρή συσχέτιση με τη δοκιμασία SLR. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα μακροφάγα που παρατηρούνται σε υψηλό ποσοστό στις κήλες δίσκου έχουν μεγαλύτερη σχέση με διαδικασίες απορρόφησης του δίσκου παρά πρόκλησης ισχιαλγίας.⁵³

Μια μελέτη σε 179 δείγματα δίσκου ασθενών που είχαν υποβληθεί σε δισκεκτομή προσπάθησε να συσχετίσει προεγχειρητικά κλινικά δεδομένα και την οπτική αναλογική κλίμακα άλγους, με διήθηση των ιστών από μακροφάγα. Μετά από στατιστική ανάλυση, αν και εντοπίστηκαν ποικίλες ποσότητες φλεγμονωδών κυττάρων, δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας μακροφάγων και των καταγεγραμμένων κλινικών δεδομένων.⁵⁴

Επειδή τα μαστοκύτταρα είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις φλεγμονώδεις διεργασίες, η παρουσία τους στην οσφυϊκή δισκοκήλη έχει επίσης μελετηθεί. Πενήντα δείγματα οσφυϊκής κήλης δίσκου ελήφθησαν από ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε δισκεκτομή και συγκρίθηκαν με δείγματα ελέγχου. Μόνο σε μια μειοψηφία των δισκοκλήων ανιχνεύτηκαν μαστοκύτταρα μετά από χρώση με κυανό τολουιδίνης και ανοσοκυτταροχημική ανάλυση, ενώ κανένα δείγμα δεν παρουσίαζε έντονη κυτταρική διήθηση ιστού. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει έναν παρόμοιο περιορισμένο ρόλο για μαστοκύτταρα στις φλεγμονώδεις διεργασίες ριζοπάθειας μετά από κήλη δίσκου.⁵⁵

Ένας μεγάλος αριθμός βιοδραστικών μορίων εντοπίζεται στον πηκτοειδή πυρήνα, περιλαμβανομένων των ιντερλευκινών και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων, που φέρονται ως βιοχημικοί «ευαίσθητοποιητές» ικανοί να καθιστούν ευπαθείς τις ρίζες των νεύρων στις μηχανικές επιδράσεις της κήλης.

3. ΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΑΛΓΟΥΣ

Το ριζιτικό άλγος προκαλείται από ερεθισμό της αισθητικής ρίζας ή του γαγγλίου της ραχιαίας ρίζας του νωτιαίου νεύρου (DRG). Ο ερεθισμός προκαλεί έκτοπα νευρικά ερεθίσματα, αντιληπτά ως άλγος στην αξονική

κατανομή. Για την παθοφυσιολογία του άλγους ενοχοποιείται ένας συνδυασμός συμπίεσης που ευαισθητοποιεί τη νευρική ρίζα (;) με μηχανική διέγερση και διάταση και μη κυτταρικής φλεγμονώδους αντίδρασης που ρυθμίζεται με χημικό τρόπο.

Παλαιότερα, υπήρχε η άποψη ότι το ριζιτικό άλγος οφείλεται στην πίεση της ρίζας. Η άποψη αυτή είναι λανθασμένη, όπως αποδεικνύεται από νευροφυσιολογικά πειράματα και κλινικές παρατηρήσεις. Νευροφυσιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η πίεση μιας ρίζας δεν προκαλεί επώδυνη αντίδραση. Στη χειρότερη περίπτωση, η πίεση εκλύει μια βραχεία εκφόρτιση τη στιγμή της εφαρμογής της και στη συνέχεια η νευρική ρίζα παραμένει ήρεμη. Μόνον όταν πιέζονται τα νωτιαία γάγγλια εμφανίζεται παρατεταμένη δραστηριότητα, η οποία όμως δεν αφορά μόνο στις ίνες του άλγους, αλλά και στις Αβ ίνες της αφής. Άρα, η αίσθηση που αναπτύσσεται θα πρέπει να είναι κάτι περισσότερο από άλγος. Τα κλινικά πειράματα δείχνουν ότι η πίεση μιας νωτιαίας ρίζας προκαλεί παραισθησία και αιμωδία, αλλά όχι άλγος. Επίσης, η διάταση δεν προκαλεί άλγος. Η πίεση και η έλξη προκαλούν άλγος μόνον όταν ασκούνται σε τραυματισμένες ρίζες.

3.1. Το γάγγλιο της οπισθίας ραχιαίας ρίζας

Το γάγγλιο της οπισθίας ραχιαίας ρίζας (DRG) παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς φαίνεται να είναι αρκετά ευάλωτο σε μηχανική διέγερση. Έχει αποδειχθεί ότι διεγείρεται επανειλημμένα μετά από ελάχιστη συμπίεση και πιθανόν εμφανίζει ακόμη μεγαλύτερη μηχανο-ευαισθησία σε περιβάλλον χρόνιου τραυματισμού.^{34,56} Το DRG είναι ένα μοναδικό στοιχείο της σπονδυλικής στήλης, το οποίο περιέχει τα κυτταρικά σώματα των αισθητικών νευρώνων. Είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε μηχανικό ερεθισμό και υπάρχει υποψία ότι αποτελεί το βασικό παράγοντα άλγους σε ριζιτικά σύνδρομα. Καθώς βρίσκεται μέσα στο νευρικό τμήμα,⁴⁵ παθολογία δίσκου στο τμήμα ή στένωση είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε «κάψιμο» ή δυσαισθητικού τύπου άλγος που αφορά στα πληγέντα άκρα.⁵⁷

Οι σπονδυλικές μήνιγγες νευρώνονται από ένα εκτεταμένο νευρικό πλέγμα που προέρχεται από τα φλεβώδη σπονδυλικά πλέγματα. Η σκληρά μήνιγγα είναι ευαίσθητη τόσο μηχανικά όσο και χημικά, ενώ η διέγερσή της μπορεί να οδηγήσει σε άλγος στην οσφυϊκή μοίρα και στα κάτω άκρα.^{58,59} Τα φλεβώδη σπονδυλικά πλέγματα νευρώνουν τον οπίσθιο πυρήνα του ΜΣΔ και τον οπίσθιο επιμήκη σύνδεσμο, καθώς και τις επισκληρίδιες φλέβες. Οι ζυγοαποφυσιακές αρθρώσεις λαμβάνουν τη νευρώσή τους από τον έσω κλάδο της οπισθίας ρίζας.⁶⁰ Οι επισκληρίδιες φλέβες, λόγω της νευρώσής τους, αν διαταθούν εξ αιτίας

στένωσης ή εστιακής δισκοπαθολογίας μπορεί να αποτελέσουν γενεσιουργό αίτιο άλγους σε ριζιτικά σύνδρομα.⁵⁸

Κάθε δομή από αυτές που περιβάλλουν το νωτιαίο μυελό έχει τη δυνατότητα να συμβάλλει στο άλγος της ριζοπάθειας, αποστέλλοντας προσαγωγά ερεθίσματα στο περιοχικό DRG. Έχει διαπιστωθεί ότι οι αλγοϋποδοχείς ευαισθητοποιούνται και ανταποκρίνονται περισσότερο σε επόμενους βλαπτικούς παράγοντες καθώς παρέρχεται ο χρόνος μετά από τον τραυματισμό.⁶¹ Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι το κεντρικό νευρικό σύστημα εμφανίζεται ευαισθητοποιημένο μετά από τη μεγάλη εισροή προσαγωγών ερεθισμάτων από περιφερικούς αλγοϋποδοχείς κατά τη διάρκεια της διαδικασίας τραυματισμού.⁶²

Σε μια ελεγχόμενη μελέτη υλικού από κήλες δίσκου κατά τη διάρκεια χειρουργείου της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης εντοπίστηκε ελεύθερη γλουταμίνη σε συγκεντρώσεις που επαρκούσαν για να διαχυθούν σε γλουταμινικούς υποδοχείς και να ενεργοποιήσουν νευρώνες του DRG. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ραδιοσήμανση του DRG, όταν γλουταμίνη εισήχθη επισκληρίδια σε συγκεντρώσεις σημαντικά χαμηλότερες από εκείνες που διαπιστώθηκαν σε υλικό κήλης δίσκου.⁶³

3.2. Ρόλος της κεντρικής φλεγμονής

Σε μοντέλο αρουραίων, ενεργοποίηση της νευρογλοίας και ενίσχυση της έκφρασης της ιντερλευκίνης-1β παρατηρήθηκαν στο νωτιαίο μυελό μετά τον τραυματισμό, εύρημα που υποστηρίζει τη συμβολή της κεντρικής ανοσονευρικής συνιστώσας στα συμπτώματα της ριζοπάθειας (ρόλος της κεντρικής φλεγμονής).⁶⁴ Μια ελεγχόμενη μελέτη σε σωματο-αισθητικά προκλητά δυναμικά σε ασθενείς με αυχενική ριζοπάθεια έδειξε αύξηση των νωτιαίων και των φλοιωδών δυναμικών ως απάντηση μετά από την ψηφιακή διέγερση.

Οι αυξήσεις στην ένταση συσχετίζονται με το βαθμό του άλγους που βιώνουν οι ασθενείς. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν επίσης ότι η ριζοπάθεια σχετίζεται με αλλαγές στη νευρωνική δραστηριότητα, τόσο σε περιφερειακό όσο και στο πιο κεντρικό επίπεδο του σωματοαισθητικού συστήματος.⁶⁵ Στην περίπτωση της εκφυλιστικής στένωσης, εξελίσσονται σταδιακά μηχανικές πιέσεις που μπορεί να περιλαμβάνουν το κύριο συστατικό του τραυματισμού. Σε άλλες περιπτώσεις ασθενών με ακτινολογικά σημεία πίεσης του νευρικού τμήματος, η κεντρική στένωση της οσφυϊκής μοίρας μπορεί να καταστεί συμπτωματική δευτερογενώς σε επάλληλους μηχανοχημικούς τραυματισμούς. Τέτοιες πιέσεις μπορεί να περιλαμβάνουν προβολή, πρόπτωση ή κήλη δίσκου, διαρροή υλικού από ρήξη του πυρήνα ή αρθρικού υγρού από παρακείμενη ζυγοαποφυσιακή άρθρωση.

Παρατηρήσεις από απεικονιστικές μεθόδους (μυελογραφία, αξονική ή μαγνητική τομογραφία) έχουν δείξει ότι πολλοί άνθρωποι εμφανίζουν πίεση ριζών από δισκοκήλη χωρίς να αναφέρουν άλγος. Επίσης, ασθενείς που είχαν ριζιτικό άλγος μπορεί να συνεχίζουν να παρουσιάζουν πίεση της ρίζας στις απεικονιστικές εξετάσεις, παρά την πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων τους. Οι εν λόγω παρατηρήσεις υποστηρίζουν ότι κάποιος άλλος παράγοντας είναι υπεύθυνος για το άλγος και δρα σε συνδυασμό ή και ανεξάρτητα από την πίεση. Διάφορες παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι ο συγκεκριμένος παράγοντας είναι η φλεγμονή. Η έκθεση μιας ρίζας στα συστατικά του πηκτοειδούς πυρήνα προκαλεί τοπική φλεγμονή, η οποία σε συνδυασμό με την πίεση ευθύνεται για το άλγος. Το ριζιτικό άλγος είναι χαρακτηριστικά οξύ και διαξιφιστικό, με συγκεκριμένη στενή κατανομή. Θα πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από άλλες παθήσεις με παρόμοια συμπτωματολογία (πίν. 1).⁶⁶

Πίνακας 1. Μιμητές οσφυοϊερής ριζοπάθειας (μη σκελετικά αίτια).⁶⁶

Διαβητική και μη διαβητική οσφυοϊερή ριζοπλεγματοπάθεια (LSRPN) (φλεγμονώδης και πολυεστιακή διεργασία που προσβάλλει κατά προτίμηση τα οσφυοϊερά τμήματα, αλλά συχνά και τα θωρακικά)
Καρκινωμάτωση
Λεμφωμάτωση
Παρανεοπλασματικά σύνδρομα
Νοσήματα του συνδετικού ιστού
Συστηματικές αγγειίτιδες
Λοιμώδεις οσφυοϊερές πολυριζοπάθειες (όπως από κυτταρομεγαλοϊό)

3.3. Σύνδεση της παθοφυσιολογίας με τη θεραπεία

Ως αποτέλεσμα της πληθώρας των δεδομένων για την υποστήριξη της βιοχημικής παθοφυσιολογίας σημειώθηκε μεταστροφή στην αντιμετώπιση του ριζιτικού άλγους, αφού η έμφαση επικεντρώνεται σε μια βιοχημική διεργασία και όχι σε μια μηχανική παρέμβαση (που θα αντιμετωπιζόταν με χειρουργική επέμβαση).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΩΝ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Η λογική της χρήσης επισκληρίδιων φαρμάκων οφείλεται σε μελέτες σε μοντέλο χοίρου, όπου διαπιστώθηκε ταχεία μεταφορική διαδρομή μεταξύ επισκληρίδιου χώρου και ενδονεύριων τριχοειδών αγγείων των νωτιαίων ριζών και της ιππουρίδας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υλικό

πηκτοειδούς πυρήνα και ουσίες που εφαρμόστηκαν επισκληρίδια, όπως τοπικά αναισθητικά φάρμακα ή ενέσεις κορτικοστεροειδών, μπορεί να παρουσιάσουν ταχύτατη και άμεση μεταφορά στους άξονες των νωτιαίων ριζών.⁶⁷

Τα κορτικοστεροειδή είναι γνωστά για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους,⁶⁸ αλλά η ανακούφιση από το ριζιτικό άλγος μπορεί επίσης να οφείλεται στην ικανότητά τους για σταθεροποίηση νευρωνικών μεμβρανών και καταστολή έκτοπων εκφορτίσεων από το ευαίσθητοποιημένο ραχιαίο γάγγλιο και τις τραυματισμένες νευρικές ίνες. Επί πλέον, τα κορτικοστεροειδή μπορεί να έχουν άμεσο αναισθητικό αποτέλεσμα στις μικρές χωρίς μυελίνη αλγούποδοχείς C-ίνες μέσα σε ερεθισμένο νευρικό ιστό.^{69,70}

Αναφορικά με τα τοπικά αναισθητικά, η δράση τους επιτυγχάνεται κυρίως με αναστολή της λειτουργίας των διαύλων Na⁺ στους νευρώνες, που οδηγεί τελικά σε παρεμπόδιση της δημιουργίας και της διάδοσης των ηλεκτρικών δυναμικών ενέργειας.⁷¹ Πώς όμως φθάνουν μέχρι τους νευρώνες; Χάρη στο λιπόφιλο τμήμα τους εισέρχονται ευχερώς στους νευρώνες, όπου διαχέονται αποκτώντας έτσι τη δυνατότητα να συνδέονται με ορισμένα μεγαλομόρια και να επηρεάζουν τη φυσιολογική ροή ιόντων μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Επί πλέον, η ικανότητα διάχυσης μέσω διαφόρων ιστών και η επακόλουθη δράση στους διαύλους Na⁺ οφείλεται στο γεγονός ότι σε συνθήκες φυσιολογικού pH (περίπου 7,4) τα μόρια διαχωρίζονται. Μετά από την έγχυση του παράγοντα, τα ρυθμιστικά διαλύματα των ιστών αυξάνουν το pH του διαλύματος και απελευθερώνεται τμήμα της λιποδιαλυτής βάσης. Αυτή είναι ικανή να διαπεράσει τη διπλή στιβάδα φωσφολιπιδίων της αξονικής μεμβράνης και να εισέλθει στο αξονόπλασμα, όπου μια ποσότητά της ιονίζεται και πάλι. Επομένως, το ιστικό pH επιδρά στην αναισθητική αποτελεσματικότητα σε δύο επίπεδα: Ένα εξωκυττάριο αλκαλικό pH ευνοεί τη μη ιονισμένη μορφή του φαρμάκου να διαπεράσει τη μεμβράνη, ενώ ένα όξινο αξονοπλασματικό pH ευνοεί την ιονισμένη μορφή να εισέλθει στο δίαυλο Na⁺ από το εσωτερικό της μεμβράνης. Έτσι, τόσο η ιονισμένη όσο και η μη ιονισμένη μορφή συμμετέχουν στον αποκλεισμό του ερεθίσματος.⁷² Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει επίσης η διακίνηση ιόντων Ca⁺⁺ και K⁺. Τα τοπικά αναισθητικά δεν επηρεάζουν το δυναμικό ηρεμίας ή τον ουδό ερεθισμού των νευρώνων. Περιορίζουν όμως την κλίση και το μέγεθος της αιχμής της αρχικής εκπολωτικής φάσης, έτσι ώστε να μην επιτυγχάνεται το απαιτούμενο επίπεδο εκπυρσοκρότησης για τη δημιουργία δυναμικού ενέργειας. Όταν τα μόρια των τοπικών αναισθητικών φθάνουν στους νευρώνες, αποφράσσουν περισσότερο τις μικρές διαμέτρου ίνες (C και Aδ) που σχετίζονται με το άλγος παρά τις σχετιζόμενες με την αφή και την κίνηση μεγάλης διαμέτρου ίνες

(Α). Σε πρακτικό επίπεδο, το γεγονός αυτό έχει σημασία στην πραγματοποίηση «ειδικών αποκλεισμών» (block). Για παράδειγμα, ο ιατρός μπορεί να χορηγήσει δόση τοπικού αναισθητικού που ανακουφίζει από το άλγος, χωρίς να παρεμποδίζει τη μετακίνηση του ασθενούς.⁷³ Αναφορικά με τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των αναισθητικών, δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις σχετικά με τη δράση τους στην οσφυϊκή ριζοπάθεια. Εκτός από το γεγονός ότι εξυπηρετεί ως βραχείας δράσης αναισθητικό, η λιδοκαΐνη έχει εμφανίσει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες.^{74,75} Αρκετοί ερευνητές έχουν αναφερθεί στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των τοπικών αναισθητικών, τα οποία αναστέλλουν τη φαγοκυττάρωση, μειώνουν τη φαγοκυτταρική κατανάλωση οξυγόνου, ελαττώνουν τη λυσοσωμική απελευθέρωση

των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και μειώνουν την παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου.^{76,77}

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε γενικές γραμμές η οσφυϊκή ριζοπάθεια είναι συχνή, ιδίως στους ασθενείς των εξωτερικών ιατρείων. Οι περισσότερες περιπτώσεις σχετίζονται με εκφυλιστικές δομικές μεταβολές στη σπονδυλική στήλη. Μέσω του προσεκτικού ιστορικού, της αντικειμενικής εξέτασης και των ηλεκτροδιαγνωστικών εξετάσεων μπορεί να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να αποκλειστούν καταστάσεις που μιμούνται παρόμοια κλινική εικόνα, ώστε οι ασθενείς να υποβληθούν στην κατάλληλη θεραπεία.

ABSTRACT

Current knowledge of the physiopathology of lumbar radiculopathy: Management using epidural injection of corticosteroids and local anesthetics

Υ. ΔΙΟΝΥΣΙΩΤΗΣ

Medical Department, Physical and Social Rehabilitation Center, Amynteo, Florina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(2):167–176

This is a review of the current knowledge on the physiopathology of lumbar radiculopathy, with reference to the many recent animal and human studies, in an attempt to explain the pathophysiological mechanisms of the condition. The transition to newer forms of treatment is explained, focusing on epidural injection of corticosteroids and local anesthetics, the importance of which is analyzed based on their pharmacology.

Key words: Anesthetics, Corticosteroids, Epidural, Radiculopathy

Βιβλιογραφία

- MIXTER WJ, BARR JS. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med* 1934, 211:210–215
- SEMMES RE, MURPHEY MF. The syndrome of unilateral rupture of the sixth cervical intervertebral disk with compression of the seventh cervical nerve root: a report of four cases with symptoms simulating coronary disease. *JAMA* 1943, 121:1209–1214
- VERBIEST H. A radicular syndrome from developmental narrowing of the lumbar intervertebral canal. *J Bone Joint Surg Br* 1954, 36-B:230–237
- TOWNE EB, REICHERT FL. Compression of the lumbosacral roots of the spinal cord by thickened ligamenta flava. *Ann Surg* 1931, 94:327–336
- MARSHALL LL, TRETHERWIE ER. Chemical irritation of nerve-root in disc prolapse. *Lancet* 1973, ii:320
- ΧΑΡΤΟΦΥΛΑΚΙΔΗΣ Γ. *Ορθοπαιδική*. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 1981
- ΓΚΟΥΒΑΣ Χ. *Τραυματική Νευροανατομία και Ορθοπαιδική Νευρολογία*. Α΄ έκδοση Νοσοκομείου ΚΑΤ, 1988. Β΄ έκδοση, Αθήνα, 2010
- APPLEY AG, SOLOMON L. *System of orthopaedics and fractures*. Taylor & Francis, New York, 1993
- VISCO CJ, CHENG DS, KENNEDY DJ. Pharmaceutical therapy for radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 2011, 22:127–137
- VAN DER WINDT DA, SIMONS E, RIPHAGEN II, AMMENDOLIA C, VERHAGEN AP, LASLETT M ET AL. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 2:CD007431
- DEYO RA, WEINSTEIN JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001, 344:363–370
- TARULLI AW, RAYNOR EM. Lumbosacral radiculopathy. *Neurol Clin* 2007, 25:387–405
- BARTLESON JD, DEEN HG. *Spine disorders: Medical and surgical management*. Cambridge University Press, New York, 2009
- BOSWELL MV, TRESKOT AM, DATTA S, SCHULTZ DM, HANSEN HC, ABDIS ET AL. Interventional techniques: Evidence-based prac-

- tice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 2007, 10:7–111
15. RHEE JM, SCHAUFLELE M, ABDU WA. Radiculopathy and the herniated lumbar disc. Controversies regarding pathophysiology and management. *J Bone Joint Surg Am* 2006, 88:2070–2080
 16. OLMARKER K, RYDEVIK B, HOLM S, BAGGE U. Effects of experimental graded compression on blood flow in spinal nerve roots. A vital microscopic study on the porcine cauda equina. *J Orthop Res* 1989, 7:817–823
 17. OLMARKER K, RYDEVIK B, HANSSON T, HOLM S. Compression-induced changes of the nutritional supply to the porcine cauda equina. *J Spinal Disord* 1990, 3:25–29
 18. ROBINSON JP, BROWN PB, FISK JD. Pathophysiology of lumbar radiculopathies and the pharmacology of epidural corticosteroids and local anesthetics. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1995, 6:671–690
 19. RYDEVIK B, BROWN M, LUNDBORG G. Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression. *Spine (Phila Pa 1976)* 1984, 9:7–15
 20. RYDEVIK B, HOLM S. Pathophysiology of the intervertebral disc and adjacent neural structures. In: Rothman RH, Sieone FA (eds) *The spine*. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1990:208–227
 21. OLMARKER K, RYDEVIK B, HANSSON T, HOLM S. Compression-induced changes of the nutritional supply to the porcine cauda equina. *J Spinal Disord* 1990, 3:25–29
 22. OLMARKER K, RYDEVIK B, HOLM S. 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 effects between rapid and slow onset of compression. *Spine (Phila Pa 1976)* 1989, 14:569–573
 23. RYDEVIK BL, MYERS RR, POWELL HC. Pressure increase in the dorsal root ganglion following mechanical compression. Closed compartment syndrome in nerve roots. *Spine (Phila Pa 1976)* 1989, 14:574–576
 24. HOYLAND JA, FREEMONT AJ, JAYSON MI. Intervertebral foramen venous obstruction: A cause of periradicular fibrosis? *Spine (Phila Pa 1976)* 1989, 14:558–568
 25. GODDARD MD, REEDE JD. Movements induced by straight leg raising in the lumbo-sacral roots, nerves and plexus, and in the intrapelvic section of the sciatic nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965, 28:12–18
 26. SPENCER DL, MILLER JA, BERTOLINI JE. The effect of intervertebral disc space narrowing on the contact force between the nerve root and a simulated disc protrusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 1984, 9:422–426
 27. 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 Am* 1990, 72:403–408
 28. KOMORI H, OKAWA A, HARO H, MUNETA T, YAMAMOTO H, SHINOMIYA K. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in conservative management of lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998, 23:67–73
 29. MAIGNE JY, RIME B, DELIGNE B. Computed tomographic follow-up study of forty-eight cases of nonoperatively treated lumbar intervertebral disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1992, 17:1071–1074
 30. KUSLICH SD, ULSTROM CL, MICHAEL CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica: A report of pain response to tissue stimulation during operations of the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am* 1991, 22:181–187
 31. MURPHY RW. Nerve roots and spinal nerves in degenerative disk disease. *Clin Orthop Relat Res* 1977, 129:46–60
 32. SMYTHE MJ, WRIGHT V. Sciatica and the intervertebral disc; an experimental study. *J Bone Joint Surg Am* 1958, 40-A:1401–1418
 33. 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
 34. WEINSTEIN J. Report of the 1985 ISSLS Traveling Fellowship. Mechanisms of spinal pain: The dorsal root ganglion and its role as a mediator of low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1986, 11:999–1001
 35. KOMORI H, SHINOMIYA K, NAKAI O, YAMAURA I, TAKEDA S, FURUYA K. The natural history of herniated nucleus pulposus with radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996, 21:225–229
 36. TAKAHASHI K, SHIMA L, PORTER RW. Nerve root pressure in lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999, 24:2003–2006
 37. OLMARKER K, RYDEVIK B, NORDBORG C. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993, 18:1425–1432
 38. AOKI Y, RYDEVIK B, KIKUCHI S, OLMARKER K. Local application of disc-related cytokines on spinal nerve roots. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002, 27:1614–1617
 39. MURATA Y, OLMARKER K, TAKAHASHI I, TAKAHASHI K, RYDEVIK B. Effects of selective tumor necrosis factor-alpha inhibition to pain-behavioral changes caused by nucleus pulposus-induced damage to the spinal nerve in rats. *Neurosci Lett* 2005, 382:148–152
 40. OLMARKER K, LARSSON K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998, 23:2538–2544
 41. WEHLIG P, BANDARA G, EVANS CH. Synovial cytokines impair the function of the sciatic nerve in rats: A possible element in the pathophysiology of radicular syndromes. *Neuroorthop* 1990, 7:55–59
 42. LEE HM, WEINSTEIN JN, MELLER ST, HAYASHI N, SPRATT KF, GEBHART GF. The role of steroids and their effects on phospholipase A2. An animal model of radiculopathy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998, 23:1191–1196
 43. IGARASHI T, KIKUCHI S, SHUBAYEV V, MYERS RR. 2000 Volvo Award winner in basic science studies: Exogenous tumor necrosis factor-alpha mimics nucleus pulposus-induced neuropathology. Molecular, histologic, and behavioral comparisons in rats. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000, 25:2975–2980
 44. DELEO TA, HASHIZUME H, RUTKOWSKI MD, WEINSTEIN TN. Cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 attenuates mechanical allodynia following nerve root injury in rats. *J Orthop Res* 2000, 18:977–982
 45. MIYAMOTO H, SAURA R, HARADA T, DOITA M, MIZUNO K. The role of cyclooxygenase-2 and inflammatory cytokines in pain induction of herniated lumbar intervertebral disc. *Kobe J Med Sci* 2000, 46:13–28

46. LE GARS L, BORDERIE D, KAPLAN G, BERENBAUM F. Systemic inflammatory response with plasma C-reactive protein elevation in disk-related lumbosciatic syndrome. *Joint Bone Spine* 2000, 67:452–455
47. KAYAMA S, KONNO S, OLMARKER K, YABUKI S, KIKUCHI S. Incision of the annulus fibrosus induces nerve root morphologic, vascular, and functional changes. An experimental study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1996, 21:2539–2543
48. FRANSON RC, SAAL JS, SAAL JA. Human disc phospholipase A2 is inflammatory. *Spine (Phila Pa 1976)* 1992, 17(Suppl 6):129–132
49. SAAL JS, FRANSON RC, DOBROW R, SAAL JA, WHITE AH, GOLDTHWAITE N. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990, 15:674–678
50. GOUPILLE P, JAYSON MI, VALAT JP, FREEMONT AJ. The role of inflammation in disk herniation-associated radiculopathy. *Semin Arthritis Rheum* 1998, 28:60–71
51. SAAL JS, FRANSON RC, DOBROW R, SAAL JA, WHITE AH, GOLDTHWAITE N. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)* 1990, 15:674–678
52. KAWAKAMI M, TAMAKI T, MATSUMOTO T, KURIBAYASHI K, TAKENAKA T, SHINOZAKI M. Role of leukocytes in radicular pain secondary to herniated nucleus pulposus. *Clin Orthop Relat Res* 2000, 376:268–277
53. GRÖNBLAD M, VIRRI J, SEITSALO S, HABTEMARIAM A, KARAHARJU E. Inflammatory cells, motor weakness, and straight leg raising in transligamentous disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000, 25:2803–2807
54. ROTHOERL R, WOERTGEN C, HOLZSCHUH M, BREHME K, RÜSCHOFF J, BRAWANSKI A. Macrophage tissue infiltration, clinical symptoms, and signs in patients with lumbar disc herniation. A clinicopathological study on 179 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1998, 140:1245–1248
55. HABTEMARIAM A, VIRRI J, GRÖNBLAD M, SEITSALO S, KARAHARJU E. The role of mast cells in disc herniation inflammation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999, 24:1516–1520
56. 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
57. COHEN MS, WALL ES, OLMARKER K. Anatomy of the spinal nerve roots in the lumbar and lower thoracic spine. In: Rothman RH (ed) *The spine*. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992
58. BOGDUK N. Low back pain. In: Bogduk N (ed) *Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum*. 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 1997:187–214
59. EDGAR MA, NUNDY S. Innervation of the spinal dura mater. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966, 29:530–534
60. GROEN GJ, BALJET B, DRUKKER J. The nerves and nerve plexuses of the human vertebral column. *Am J Anat* 1990, 188:282–296
61. RANG HP, BEVAN S, DRAY A. Nociceptive peripheral neurons: Cellular properties. In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of pain*. 3rd ed. Churchill Livingstone, New York, 1994
62. CODERRE TJ, KATZ J, VACCARINO AL, MELZACK R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: Review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993, 52:259–285
63. HARRINGTON JF, MESSIER AA, BEREITER D, BARNES B, EPSTEIN MH. Herniated lumbar disc material as a source of free glutamate available to affect pain signals through the dorsal root ganglion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000, 25:929–936
64. HASHIZUME H, DeLEO JA, COLBURN RW, WEINSTEIN JN. Spinal glial activation and cytokine expression after lumbar root injury in rat. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000, 25:1206–1217
65. TINAZZI M, FIASCHI A, ROSSO T, FACCIOLI F, GROSSLERCHER J, AGLIOTI SM. Neuroplastic changes related to pain occur at multiple levels of the human somatosensory system: A somatosensory-evoked potentials study in patients with cervical radicular pain. *J Neurosci* 2000, 20:9277–9283
66. HSU PS, ARMON C, LEVIN K. Lumbosacral radiculopathy: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. Available at: <http://www.uptodate.com/index> (accessed 2.8.2012)
67. BYRÖD G, OLMARKER K, KONNO S, LARSSON K, TAKAHASHI K, RYDEVIK B. A rapid transport route between the epidural space and the intraneural capillaries of the nerve roots. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995, 20:138–143
68. FLOWER RJ, BLACKWELL GJ. Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature* 1979, 278:456–459
69. JOHANSSON A, HAO J, SJÖLUND B. Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990, 34:335–338
70. WOODWARD JL, WEINSTEIN SM. Epidural injections for the diagnosis and management of axial and radicular pain syndromes. *Phys Med Rehabil Clin North Am* 1995, 6:691–714
71. ΜΑΡΣΕΛΟΣ Μ. *Συνοπτική Φαρμακολογία*. Τόμος 1ος. Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων, Ιωάννινα, 2006
72. <http://anesthesia.gr/themata/issues/15/text15/4.pdf>
73. DE JONG RH. In my opinion: Spinal lidocaine: A continuing enigma. *J Clin Monit Comput* 1998, 14:147–148
74. MCGREGOR RR, THORNER RE, WRIGHT DM. Lidocaine inhibits granulocyte adherence and prevents granulocyte delivery to inflammatory sites. *Blood* 1980, 56:203–209
75. CULLEN BF, HASCHKE RH. Local anesthetic inhibition of phagocytosis and metabolism of human leukocytes. *Anesthesiology* 1974, 40:142–146
76. HOIDAL JR, WHITE JG, REPINE JE. Influence of cationic local anesthetics on the metabolism and ultrastructure of human alveolar macrophages. *J Lab Clin Med* 1979, 93:857–866
77. GOLDSTEIN IM, LIND S, HOFFSTEIN S, WEISSMANN G. Influence of local anesthetics upon human polymorphonuclear leukocyte function *in vitro*. Reduction of lysosomal enzyme release and superoxide anion production. *J Exp Med* 1977, 146:483–494

Corresponding author:

Y. Dionyssiotis, Physical and Social Rehabilitation Center of Amynteo, 2nd km National Road Amynteo-Thessaloniki, GR-532 00 Florina, Greece
e-mail: yannis_dionyssiotis@hotmail.com