

Exponering för diskvävnad sensitiserar nervrötterna

Som en följd av de senaste årens intensiva grundforskning har kunskapen om patofysiologi och smärtmekanismer vid diskbräck påtagligt fördjupats. Det är nu fastställt att inte bara mekanisk deformation av spinala nervrötter utan också exponering för diskvävnad (nucleus pulposus) orsakar påtagliga strukturella och funktionella förändringar i nervrötter, samt sensitiserar dessa så att mekanisk deformation av rötterna framkallar radierande smärta.

Förhoppningen är att ökad kunskap om dessa mekanismer skall kunna leda till metoder att blockera den nucleus pulposus-inducerade skadan på farmakologisk väg.

Ischias, dvs smärta som strålar ut i benet distalt om knät, har plågat mänskligheten så länge man överhuvudtaget känner till. Redan Hippokrates beskrev ischias i sina skrifter. Under 1700-talet definierade Cortugno tillståndet som en lokal sjukdomsprocess i n ischiadicus i låret, utan någon egentlig relation till ryggen, därav namnet ischias (latin *ischii* = tillhörande höftbenet).

Det var först omkring sekelskiftet som man beskrev sambandet mellan, i första hand, förändringar i ryggraden och smärtutstrålning i benen [1-3]. Man hade vid denna tid också börjat operera patienter med nervpåverkan – i form av bl a muskelsvaghet och känselstörningar – orsakad av det man trodde var

godartade brosktumörer från disken, utan att förstå vare sig sambandet med symtomet ischias eller att dessa »acellulära» tumörer egentligen var diskens kärna (nucleus pulposus) som hade hernierat och påverkade den närliggande nervroten [4].

Det var emellertid inte förrän 1934 som Mixter och Barr i en artikel i *New England Journal of Medicine* för första gången presenterade sambandet mellan hernierad diskvävnad och ischias, och »diskbräcket» som kliniskt begrepp blev etablerat [5].

Epidemiologi, naturalförlopp och ekonomi

Det är svårt att exakt fastställa hur många som lider av eller som kommer att drabbas av ischias. Epidemiologiska data indikerar emellertid att prevalensen är ca 3–5 procent och att livstidsincidensen är omkring 20–40 procent [6]. De flesta patienter blir dock påtagligt förbättrade inom två veckor och ca 70 procent blir vanligen återställda inom sex veckor.

Prevalensen för ryggont utan rotpåverkan är ungefär 30 procent och livstidsincidensen är omkring 50–80 procent [7]. Den totala samhällskostnaden i Sverige för alla former av ryggont har uppskattats till mer än 20 miljarder kronor per år. Dessa höga kostnader beror huvudsakligen på lång sjukskrivning och förtidspension [7].

Symtomen beror inte bara på mekanisk deformation?

Efter upptäckten av diskbräcket 1934 blev den då nya behandlingsformen av ischias, med kirurgiskt avlägsnande av diskbräcket, snabbt populär och är idag ett standardingrepp med oftast goda resultat om utfört på rätt indikationer.

Det har dock från tid till annan höjts kritiska röster som påpekat att det finns ett stort antal patienter med klassiska tecken på ischias med nervpåverkan men utan något påvisat diskbräck, vare sig radiologiskt eller vid kirurgi [8-10]. Det har rapporterats att minst 20–30 procent av befolkningen har radiologiskt påvisbara diskbräck utan att ha några rygg- eller ischiassymtom [11-14].

Att tänka sig att ischias beror endast på tryck på nerver av ett diskbräck verkar, mot bakgrund av detta, inte åter spegla hela sanningen. Det har därför bl a föreslagits att diskvävnaden i sig skulle kunna innehålla irriterande komponenter som skulle orsaka en nervrotsinflammation, vilken i sin tur skulle kunna vara smärtsam [15-18].

Experimentella studier i Göteborg

Vid avdelningen för ortopedi, Göteborgs universitet, har vi under den senaste 15-årsperioden, efter att tidigare huvudsakligen ha varit intresserade av perifer nervkompression, systematiskt analyserat de intraspinala nervrötternas roll för uppkomsten av symtomen vid diskbräck/ischias i experimentella modellsystem. Efter att först ha ägnat oss åt analyser av kritiska trycknivåer för förändringar i struktur och funktion hos nervrötter i cauda equina på gris utsatta för kompression in vivo (Figur 1 och 2) började vi intressera oss för eventuella effekter av diskvävnaden på samma nervrötter som i de använda kompressionsmodellerna.

I en inledande studie applicerades kroppsegen nucleus pulposus, tagen från ländryggsdisk på gris medelst ett retroperitonealt förfarande, epiduralt på nervrötter i cauda equina på sakrokokcygeal nivå. Som kontrollsubstans användes retroperitonealt fett. Vi kunde då som första forskningsgrupp påvisa att epidural närvaro av nucleus pulposus, utan något samtidigt tryck, inducerade uttalade såväl histologiska som funktionella förändringar i de närliggande nervrötterna [19].

Gruppens huvudsakliga forskningsinriktning har sedan dess varit att belysa dels via vilka mekanismer den nucleus pulposus-inducerade nervskadan uppkommer, dels vilka substanser i nucleus pulposus som orsakar eller initierar denna nervskada (Figur 3).

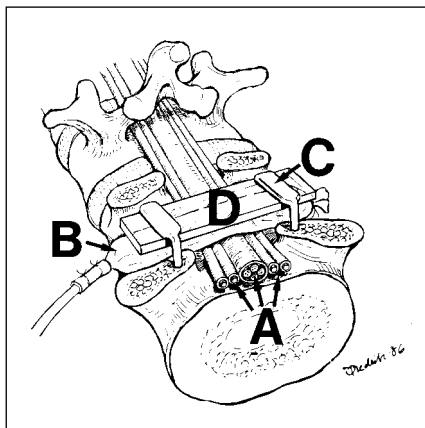
Nucleus pulposus-inducerade effekter på nervvävnad

I olika modellsystem har det framkommit att man får en påtaglig ökning av permeabiliteten i nervrötternas intraneurala kapillärer redan inom två mi-

Författare

KJELL OLMARKER
docent

BJÖRN RYDEVİK
professor, överläkare; båda vid avdelningen för ortopedi, institutionen för de kirurgiska disciplinerna, Göteborgs universitet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

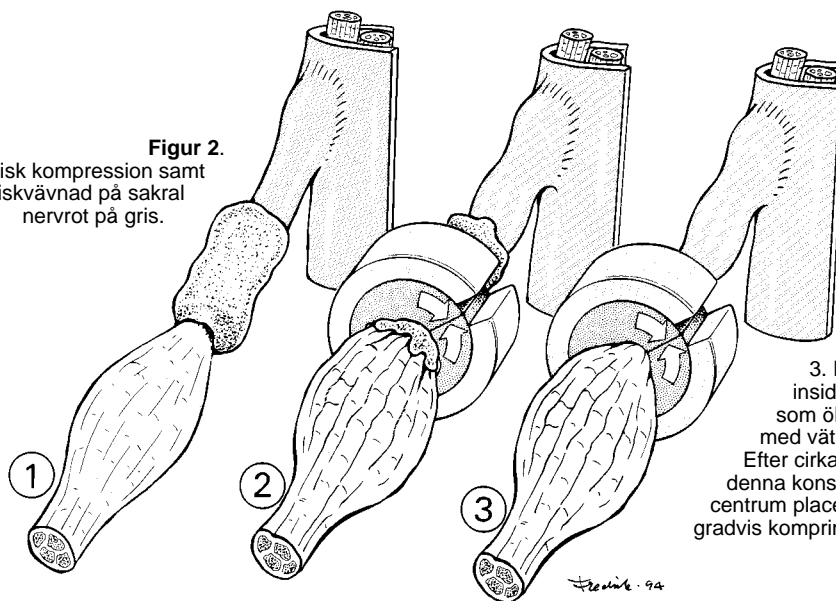


Figur 1. Modell för akut kompression av sakrokokcygeala nervrötter i cauda equina på gris.

Nervrötterna (A) är täckta dorsalt av en uppblåsbar ballong (B), som fixeras till kotpelaren via två metallstift (C) samt en genomskinlig plexiglasplatta (D).

Då ballongen blåses upp med känt tryck komprimeras nervrötterna mot den underliggande kotan (ur Olmarker K, Rydevik B, Holm S, Rosenqvist AL. Spine 1989; 14: 569-73).

Figur 2. Modell för kronisk kompression samt exponering för diskvävnad på sakral nervrot på gris.



3. En metallcylinder på insidan beklädd med ameroid som ökar sin volym vid kontakt med vätska är trädd runt nervroten. Efter cirka en vecka har materialet i denna konstriktor svällt så att den i centrum placerade nervroten kommit att gradvis komprimeras.

1. Efter att ha hämtat nucleus pulposus (NP) från en länddisk via ett retroperitonealt förfarande har NP placerats runt nervroten.

2. Genom att kombinera NP och konstriktor kan effekterna av samtidig NP-exponering och mekanisk effekt studeras (ur Cornefjord M, Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C. Eur Spine J 1996; 5: 187-92).

nuter efter epidural applikation av kroppsegen nucleus pulposus [opubl data, 1997, 1998]. Detta tyder på dels att inflammatoriska mekanismer skulle kunna vara av betydelse, dels att de ansvariga komponenterna från nucleus pulposus mycket snabbt skulle kunna transporteras från epiduralrummet till de intraneurala kärlen. Det senare fenomenet har belysts i studier rörande transport av Evans-blue-märkt albumin (EBA), där man såg en hög koncentration av EBA i de intraneurala kapillärerna redan en minut efter epidural deposition av EBA (Figur 4) [20].

De inflammatoriska egenskaperna hos nucleus pulposus har också kunnat verifieras i separata försök. I ett kammarssystem där autolog nucleus pulposus och fett placerats i separata kamrar och där dessa, tillsammans med en tom referenskammare, placerats subkutant på gris har vi sett att antalet leukocyter var lika i den fettinnehållande och den

tomma kammaren; däremot hade kammaren med nucleus pulposus en ca 2,5 gångers ökning av antalet leukocyter [21].

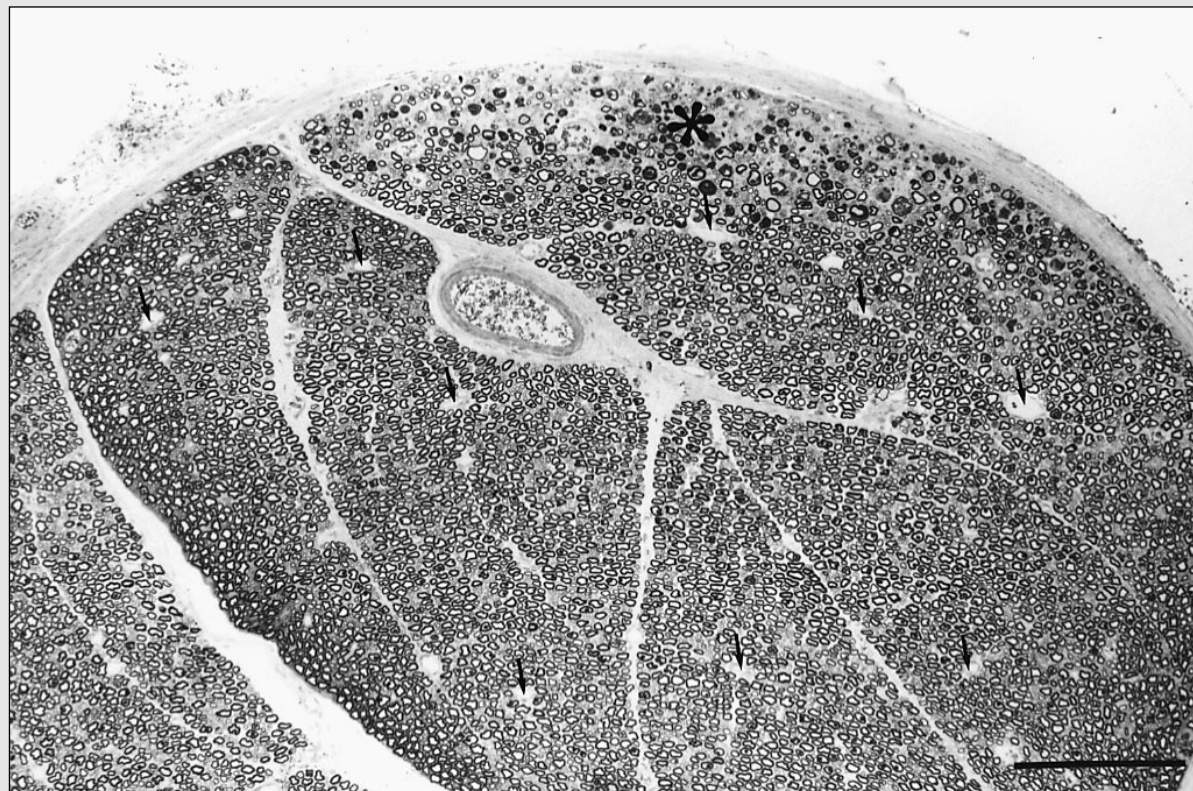
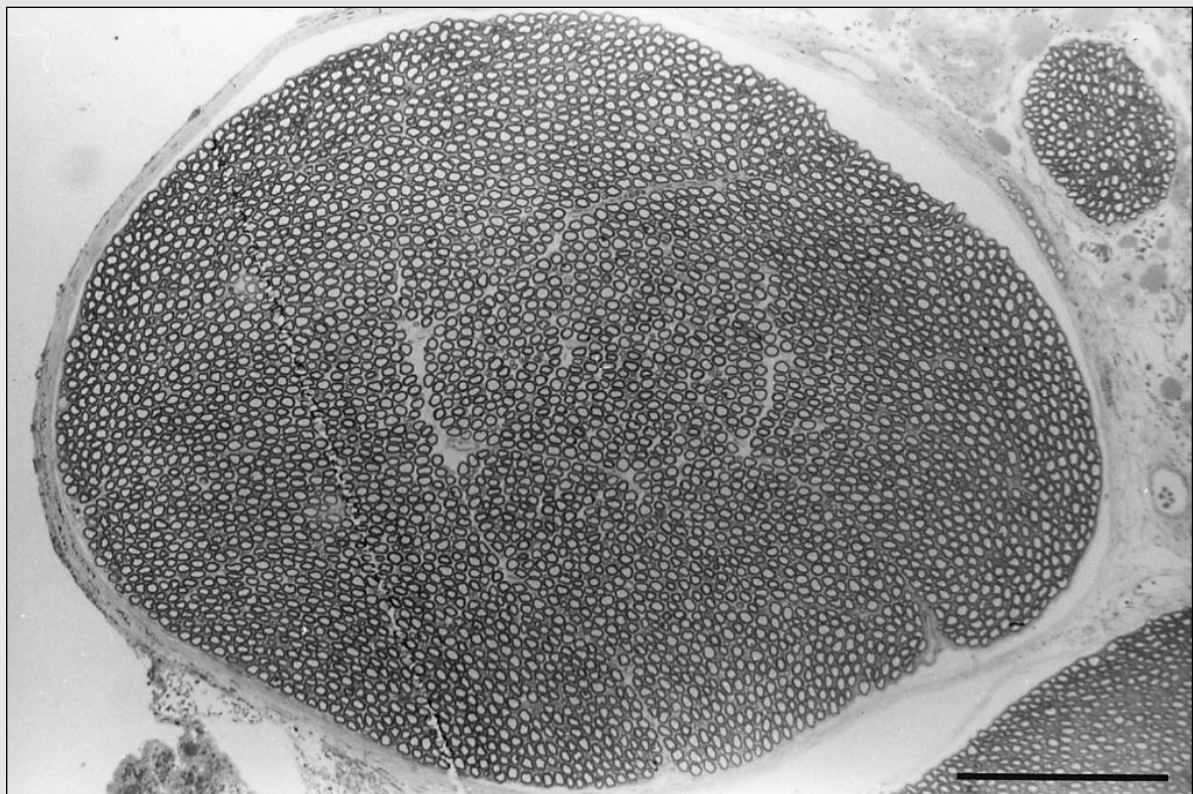
Injektion av nucleus pulposus i käkpåse hos hamster, med samtidig vitalmikroskopisk analys av mikrocirkulationen, har även visat att nucleus pulposus, till skillnad från fettkontroll, inducerar trombbildning i exponerade kärl samt ökad vaskulär permeabilitet [21].

Sammantaget tyder dessa observationer på att kroppsegen nucleus pulposus har en potential att inducera inflammatoriska reaktioner med relativt snabba förlopp, vilket således skulle kunna förklara den vaskulära permeabilitetsökning som ses i nervrötter som experimentellt exponeras för nucleus pulposus. Detta stämmer också väl med nyligen publicerade studier, där man sett att humana diskceller producerar ett antal cytokiner med inflammatoriska effekter [22-24].

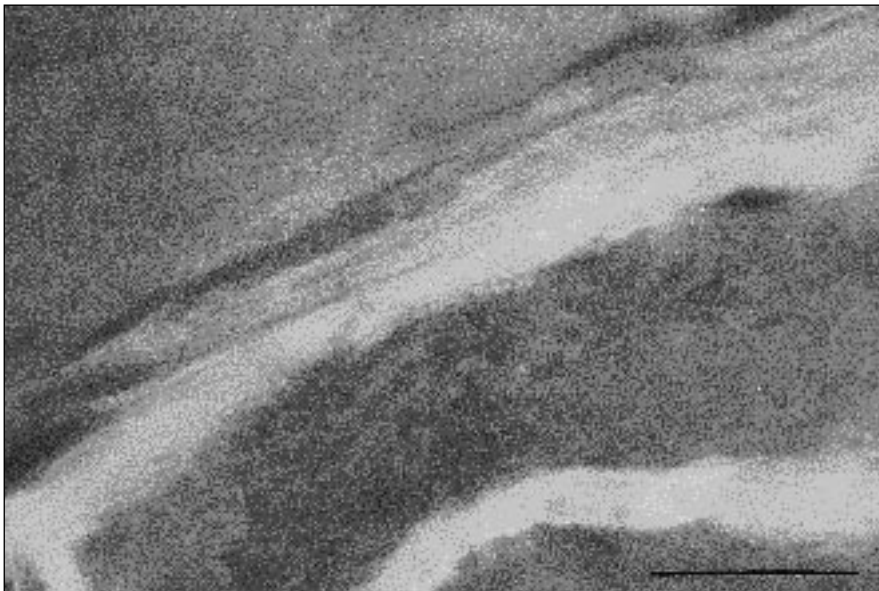
Patofysiologin bakom nucleus pulposus-inducerad nervskada

Permeabilitetsökningen i nervroten orsakar i sin tur ett ödem, som leder till ett ökat vävnadstryck i nervroten och dorsala rotgangliet. Denna tryckökning är troligen bakgrunden till att blodflödet i en nervrot exponerad för nucleus pulposus reduceras så markant, vilket observerats experimentellt [25].

En permeabilitetsökning med åtföljande reduktion i intraneuralt blodflöde skulle således troligen kunna vara en viktig mekanism för den observerade strukturella och funktionella nervskadan. Det finns även skäl att tro att reduktionen i blodflöde och ödemet skulle kunna te sig kliniskt som neuroischemisk smärta, och sekundärt resultera i fibrotiska reaktioner i nervroten. En viktig angreppspunkt terapeutiskt skulle därför kunna vara att försöka begränsa dessa mekanismer. En del farmakologiska substanser har utvärderats i de



Figur 3. Överst ses en nervrot (L7) på hund en vecka efter friläggning utan exponering för nucleus pulposus (NP). På den undre bilden motsvarande nervrot en vecka efter incision av närliggande disk med tydligt läckage av NP. Notera det skadade partiet i överkant av bilden (markerad med stjärna) samt det stora antalet intraneurala kapillärer med ökad diameter (pilar). Skalstreck 250 μ m (ur Kayama S, Konno S, Olmarker K, Yabuki S, Kikuchi SI. Spine 1996; 21: 2539-43).



Figur 4. Fluorescensmikroskopi av nervrot på gris två minuter efter epidural applikation av albumin märkt med Evans-blue. Det i fluorescens röda färgämnet (Evans-blue) finns i hög koncentration i de intraneurala kapillärerna som kontrasterar mot den gröna autofluorescensen hos nervvävnaden. Enstaka blodkroppar kan ses som ursparningar i de rödfärgade kärlen. Skalstreck 50 µm.

etablerade djurexperimentella modellerna.

Sammantaget visar dessa studier både att höga doser av metylprednisolon givna intravenöst inom 24 timmar efter nucleus pulposus-applikation effektivt hindrar nervskadeuppkomsten, och att även cyklosporin A har liknande effekter [26] [opubl data, 1997].

NSAID-preparat (non steroidala antiinflammatoriska läkemedel) tycks ha viss effekt på den nucleus pulposus-inducerade nervskadan, om än inte så uttalad som metylprednisolon och cyklosporin A [opubl data, 1997, 1998]; lidokain har än mer begränsade effekter [27].

Även om den farmakologiska behandlingen i dessa modeller har utförts inom 24 timmar efter nucleus pulposus-applikation, vilket sällan eller aldrig motsvarar den kliniska situationen, talar ändå studierna för att tidig farmakologisk intervention påtagligt skulle kunna reducera skadeförloppet.

Substanser av intresse i nucleus pulposus

En del framsteg har gjorts även vad beträffar kartläggning av vilka specifika substanser i nucleus pulposus som ligger bakom den i de experimentella modellerna observerade skadeuppkomsten. I en studie med den presenterade grismodellen frystes nucleus pulposus ned, varvid diskcellerna dödades [28]. Detta resulterade i att den nucleus pulposus-inducerade skadan blockerades. Detta talar då för att diskcellerna tycks ha en nyckelroll i skadeförloppet.

När frågeställningen ytterligare belystes genom att man applicerade odlade kroppsegena diskceller epiduralt i grismodellen sågs att nervskadan kunde induceras dels via de odlade cellerna, dels via applikation av cellmembran från odlade kroppsegena diskceller.

Dessa observationer indikerar att den substans eller struktur som initierar skadeförloppet är membranbunden [29]. Detta skulle därför kunna innebära att den tidigare föreslagna teorin om autoimmuna mekanismer, dvs att den icke-vaskulariserade disken inte skulle igenkännas av immunsystemet som kroppsegen efter herniering, skulle kunna visa sig ha en viss relevans [30-35]. De snabba förloppen med permeabilitetsökning talar dock snarare för att frisättning av membranbundna proinflammatoriska cytokiner från diskcellsmembranernas yta tycks vara av större vikt.

Membranbundna cytokiner som inducerar ödem samt blockeras av metylprednisolon och cyklosporin A skulle därför kunna vara av intresse. En kandidat som har dessa karakteristika är tu-

mörnekrosfaktor alfa (TNF α) [36-39]. Gruppen visade nyligen att TNF α finns i diskceller hos gris (Figur 5), samt att blockering av TNF α med doxycyklin i grismodellen för nervrotsstudier effektivt förhindrade den nucleus pulposus-inducerade negativa effekten på nervfunktionen [40].

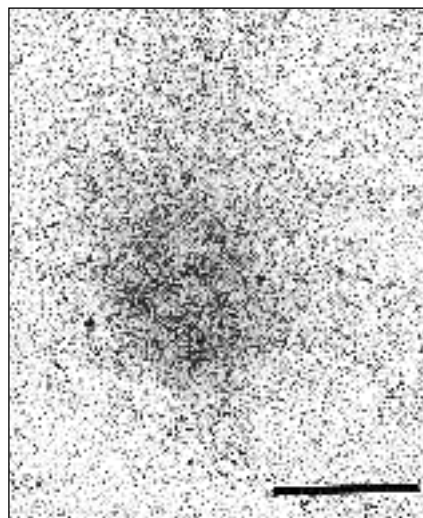
Blockering med en selektiv antikropp mot TNF α hade inte lika uttalad effekt, vilket tyder på att även andra cytokiner som blockeras av doxycyklin, som exempelvis IL-1 β och IFN- γ , skulle kunna vara av patofysiologisk betydelse i dessa situationer.

Studier av smärta i experimentella modellsystem

Det är vanligen inte nervdysfunktion, utan smärta som är den kliniskt mest relevanta symptomkomponenten vid diskbräck och ischias. Det föreligger dock påtagliga svårigheter att studera smärta i experimentella uppställningar.

Nyligen genomförda studier avseende förändringar i smärtbeteende, dvs förändringar i trösklar vid icke-smärt-sam och smärtsam stimulering, har indikerat att neuropatisk smärta skulle kunna föreligga efter de experimentella ingreppen [41, 42]. Lätt medial kronisk förskjutning av L4-nervrots/dorsalt rotganglion eller incision med herniering av L4-5-disken på rått gav inga förändringar i smärtbeteende. När diskincisionen och den mekaniska nervrotsdeformeringen kombinerades fick man emellertid en tydlig termal hyperalgesi som avklingade på 14 dagar [43]. Denna kombination, men inte mekanisk deformation eller herniering var för sig, har även visat sig ge hållna hos råttorna vid gånganalysförsök [44].

Detta tyder på att man har en sensitivering av nervroten, antingen så att en



Figur 5. Diskcell färgad med monoklonal antikropp mot TNF α . Den röda färgen påvisar förekomst av TNF α i den kondrocytiska diskcellen. Skalstreck 100 µm.

mekanisk deformation med skada renderar nervvävnaden mottaglig för de nucleus pulposus-relaterade substanserna eller så att dessa substanser har påverkat nervrotten så att smärta uppstår vid kompression. Kliniskt vet man att om man under kirurgi i lokalanestesi berör en nervrot som exponerats för ett diskbräck reproducerar man ischiasmärtan. Om man däremot berör en rot som inte varit i kontakt med diskbräck erfar patienten endast ett vagt obehag [45, 46]. Detta skulle därför snarast tala för att det i samband med diskbräck föreligger en kemisk sensitisering av nervrotten för mekanisk deformation, vilket också skulle kunna stämma väl med den kliniska bilden av rörelserelaterad smärta exempelvis vid Lasègues test.

Framtida möjligheter till farmakologisk terapi?

Sammantaget har de senaste årens experimentella forskning visat dels att epidural applikation av kroppsegen nucleus pulposus ger förändringar i struktur och funktion hos den närbelägna nervrotten, dels att den funktionella skadan tycks restitueras under fyra till sex veckor [47]. Detta stämmer också med den kliniska erfarenheten av spontanförloppet vid ischias.

I de fall där man i stället ser mer utdragna förlopp har man skäl att misstänka antingen kronisering av lokala skadeförlopp – exempelvis nervrotsfibros eller centrala förstärkningsfenomen i ryggmärg eller mer centralt – där en lokal smärtsam process inducerat en kronisk sänkning av smärtrösklar för lokala stimuli. Patofysiologiskt ter det sig mot bakgrund av de presenterade experimentella fynden således som om ischiassmärtan kan uppkomma genom en mekanisk irritation av kemiskt sensitiserad nervvävnad.

Den traditionella behandlingen vid kvardröjande symtom är i dagsläget att avlägsna den mekaniska komponenten, men i en framtid skulle det säkert även vara möjligt att i stället inrikta sig på den kemiska sensitiseringen av nervrotten, detta då också på ett tidigare stadium än när diskbräckskirurgi utförs idag.

Mot bakgrund av vetenskapen att ett stort antal diskbräck med mekanisk deformation av nervrötter kan vara asymtomatiska, förefaller det troligt att om man kunde blockera sensitiseringen av nervrotten skulle även den mekaniska komponenten vara av mindre betydelse.

En utökad kunskap om såväl de mekanismer som orsakar smärtuppkomst som de specifika substanser som initierar de patofysiologiska processer som leder till smärta skulle sålunda förhoppningsvis kunna leda till nya farmakologiska behandlingsalternativ vid ischias och diskbräck.

Referenser

- Goldthwait JE. The lumbo-sacral articulation. An explanation of many cases of »lumbago» and »sciatica» and paraplegia. Boston Medical and Surgical Journal 1911; 164: 365-72.
- Mixter WJ, Barr JS. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. N Engl J Med 1934; 211: 210-5.
- Andersson GBJ. Intervertebral disk herniation: Epidemiology and natural history. In: Weinstein JL, Gordon SL, eds. Low back pain. A scientific and clinical overview. Rosemont, Illinois: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1995: 7-21.
- SBU. Ont i ryggen, orsaker, diagnostik och behandling. Stockholm: Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik, 1991.
- 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(3): 403-8.
- Marshall LL, Trethewie ER. Chemical irritation of nerve-root in disc prolapse. Lancet 1973; 2(7824): 320.
- Olmarker K, Rydevik B. Pathophysiology of sciatica. Orthop Clin North Am 1991; 22(2): 223-34.
- Rydevik B, Brown MD, Lundborg G. Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression. Spine 1984; 9(1): 7-15.
- Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. Spine 1993; 18(11): 1425-32.
- 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 1995; 20(2): 138-43.
- Olmarker K, Blomquist J, Stromberg J, Nannmark U, Thomsen P, Rydevik B. Inflammatory properties of nucleus pulposus. Spine 1995; 20(6): 665-9.
- Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, Stefanovic-Racic M, Donaldson WF, Evans CH. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. Spine 1996; 21(3): 271-7.
- Olmarker K, Byröd G, Cornefjord M, Nordborg C, Rydevik B. Effects of methylprednisolone on nucleus pulposus-induced nerve root injury. Spine 1994; 19(16): 1803-8.
- Olmarker K, Brisby H, Yabuki S, Nordborg C, Rydevik B. The effects of normal, frozen, and hyaluronidase-digested nucleus pulposus on nerve root structure and function. Spine 1997; 22(5): 471-6.
- Gertzbein SD, Tile M, Gross A, Falk R. Autoimmunity in degenerative disc disease of the lumbar spine. Orthop Clin North Am 1975; 6(1): 67-73.
- Olmarker K, Larsson K. TNF α and nucleus pulposus-induced nerve injury. Spine. Under publ.
- Kawakami M, Tamaki T, Weinstein JN, Hashizume H, Nishi H, Meller ST. Pathomechanism of pain-related behavior produced by allografts of intervertebral disc in the rat. Spine 1996; 21(18): 2101-7.
- Olmarker K, Myers RR. Pathogenesis of sciatic pain: Role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and DRG. Pain. Under publ.
- 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 on the lumbar spine using local anesthesia. Orthop Clin North Am 1991; 22(2): 181-7.

- Smyth MJ, Wright V. Sciatica and the intervertebral disc. An experimental study. J Bone Joint Surg 1958; 40A(6): 1401-18.

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Kjell Olmarker, Avdelningen för ortopedi, institutionen för de kirurgiska disciplinerna, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborgs universitet, 413 45 Göteborg.

Summary

Disc herniation and sciatica; advances in our knowledge of the pathophysiology and pain mechanisms

Kjell Olmarker, Björn Rydevik

Läkartidningen 1998; 95: 5618-22

Sciatica has long been considered to be solely due to mechanical deformation (compression) of a spinal nerve root by herniating disc tissue. However, recent experimental findings have demonstrated that, even in the absence of mechanical insult, nucleus pulposus-related substances may not only induce significant structural and functional injury to the adjacent nerve root, but also sensitise the nerve root, producing pain in the event of subsequent root compression. Although neither the specific mechanisms nor the active nucleus pulposus-related substances causing pain have yet been identified, the recent findings suggest that the future may well bring new pharmacological treatment alternatives for sciatica and disc herniation.

Correspondence: Associate Professor Kjell Olmarker, Dept of orthopaedics, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborgs universitet, SE-413 45 Göteborg, Sweden.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.