

Kronikk

Isjias – kompresjon og inflammasjon av nerveroten?

Det er vist at inflammasjon av nerveroten medvirker til smerter ved skiveprolaps og at pasienter kan ha symptomer på nerverotaffeksjon uten radiologiske tegn til kompresjon og omvendt. Anti-inflammatorisk behandling med tumornekrosefaktor- α -hemmer (TNF- α -hemmer) og metylprednisolon har effekt hos enkelte pasienter med nerverotsmerter. Er det grunn til å endre praksis for håndtering av pasienter med isjias og lumbal prolaps?

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Jan Sture Skouen

jan.skouen@helse-bergen.no
Nakke- og ryggpoliklinikken
Avdeling for fysikalsk medisin og rehabilitering
Haukeland Universitetssjukehus
5021 Bergen
og
Seksjon for fysioterapivitenskap
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Bergen

Lumbal skiveprolaps og nerverotsmerter er en utbredt ryggglidelse (1). Tilstanden er ofte svært smertefull, men spontan bedring kan inntre allerede etter dager og uker. Mixer & Barr viste i 1934 at en prolaps fra mellomvirvelskiven kunne gi nerverotsmerter (2), og i 1951 ble det kjent at pasienter kunne ha nerverotsmerter med lumbal skiveprolaps uten vesentlige tegn til kompresjon av nerveroten (3). Kompresjon av nerveroten er imidlertid ikke nødvendigvis tilstrekkelig for å utløse nerverotsmerter ved skiveprolaps (4). Det er nå god dokumentasjon på at inflammasjon av nerveroten medvirker til smerter ved skiveprolaps og nerverotaffeksjon (5).

Eksperimentell forskning

I en eksperimentell studie på rotte viste det seg at det var kombinasjonen av nucleus pulposus-materiale applisert på nerveroten og strekk på nerveroten som bidro til spontan smerteatferd, og ikke nucleus pulposus-materiale eller strekk på roten alene (6). Førstnevnte bidrar trolig til inflammasjon av nerveroten som sensitiviserer denne, slik at trykk og strekk på roten blir smertefullt. Tidligere undersøkelser på gris har vist at cytokinet TNF- α finnes i kondrocytter i nucleus pulposus-materiale (7), og at applikasjon av TNF- α på nerveroten reduserer nerveledningshastigheten (8) og initierer smerter (9).

Antiinflammasjonsbehandling

Noen studier har vist at metylprednisolon gitt epiduralt ikke har effekt på smerter hos pasienter med skiveprolaps og nerverotsmerter (10–12). Andre studier har imidlertid vist at kortikosteroider kan ha effekt hos pasienter med skiveprolaps og nerverotsmerter (13). En studie hvor pasienter fikk 250 mg metylprednisolon intravenøst og 160 mg intramuskulært peroperativt samt transplantert dynket med prednisolon plassert på nerveroten peroperativt, viste effekt når det gjaldt smerte og kortere sykefravær, sammenliknet med en kontrollgruppe som fikk saltvann (13). I en dobbeltblind randomisert kontrollert studie ble korttidseffekten av en enkel dose med metylprednisolon testet på pasienter med akutt lumbal skiveprolaps. Det ble funnet en signifikant effekt på utstrålende smerter tre dager etter behandling, men ikke senere (inntil 30 dager etter) (14).

I en studie hvor pasienter med akutt lumbal skiveprolaps og nerverotsmerter ble behandlet med TNF- α -hemmer eller metylprednisolon, viste begge medikamenter klinisk signifikant effekt på smerter ti dager etter behandling, men kun TNF- α -hemmeren hadde fortsatt effekt etter seks uker (15). En annen studie viste at TNF- α -hemmer hadde effekt på beinsmerter sammenliknet med saltvann, og effekten vedvarte ved oppfølging tre måneder etter avsluttet behandling (16). En senere kontrollert randomisert placebestudie på pasienter med akutt lumbal skiveprolaps og nerverotaffeksjon viste at det samme medikamentet ikke hadde signifikant effekt på smerter (17). Frem til 1993 fantes det ikke dokumentasjon på at antiflogistika (NSAID) hadde effekt på nerverotsmerter

(18), men en større studie har senere vist korttidseffekt (19).

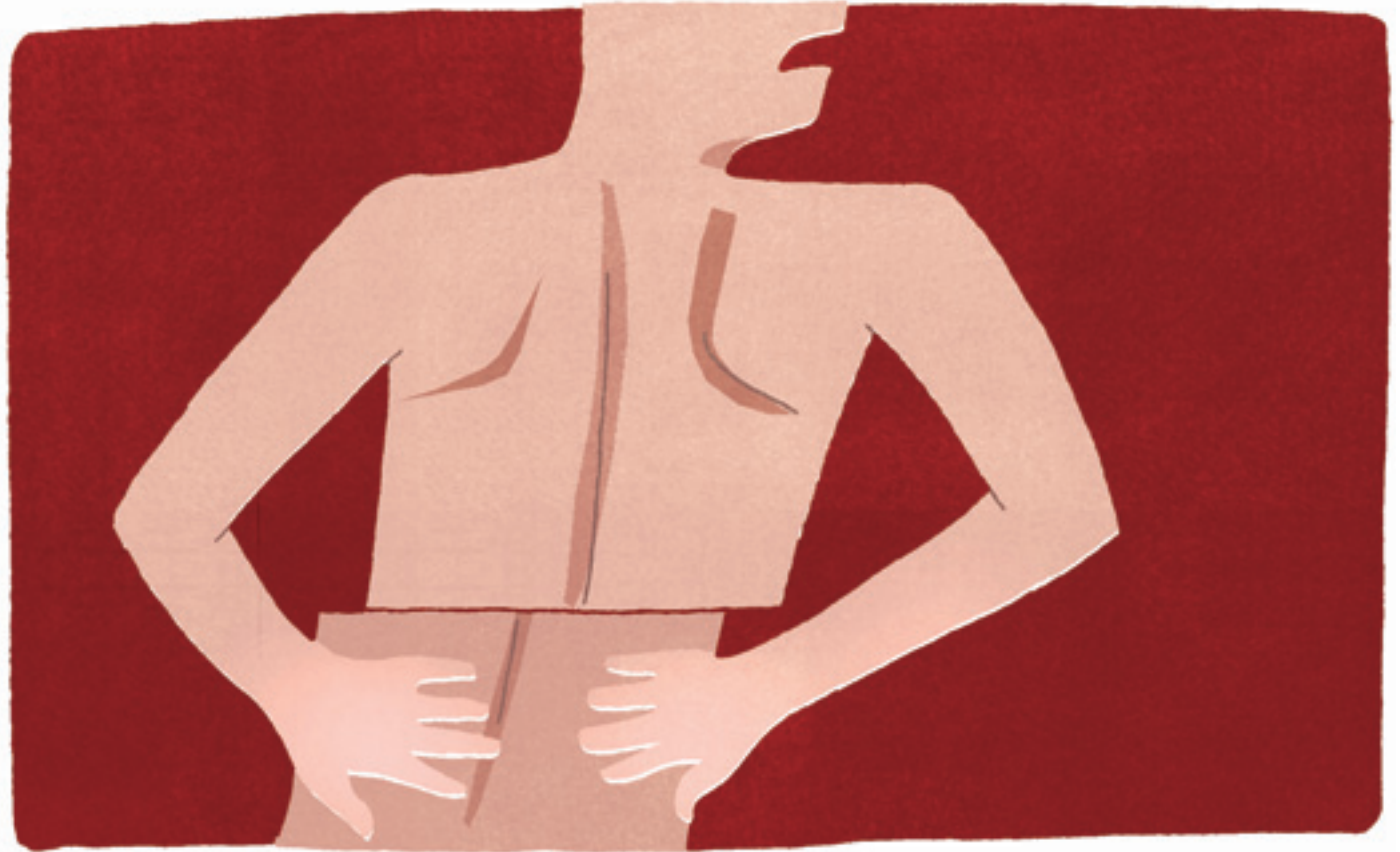
Bilediagnostikk

En MR-undersøkelse kan avklare om det foreligger skiveprolaps og kan kartlegge plassforholdene i nerverotkanalen og spinalkanalen. MR kan også vise om prolapsen rent fysisk er i kontakt med nerveroten og komprimerer den (20), men gir ikke informasjon om den nevrofysiologiske tilstanden av nerveroten. I og med at opptil 18 % av pasienter med lumbal skiveprolaps ikke har symptomer eller funn på nerverotaffeksjon (21), er det mye som tyder på at skiveprolaps i mange tilfeller ikke kan være årsaken til smertene. Vi vet at pasienter kan ha nerverotsymptomer uten tegn til kompresjon (3) eller ikke ha symptomer med tegn på kompresjon av nerveroten (4). Dette kan være en av forklaringene på hvorfor rundt 20 % av pasienter med lumbal skiveprolaps har lite utbytte av kirurgi (22).

Potensielle biomarkører

Tidligere studier har vist at det skiller ut proteiner i cerebrospinalvæsken (CSF) ved lumbal skiveprolaps og nerverotsmerter (23). En eksperimentell studie har vist at kompresjon av S1-nerveroten og ganglion hos gris resulterte i en betydelig utskilling av neurofilamentprotein i cerebrospinalvæsken fra nerveroten (24). I samme studien ble det ikke funnet økte konsentrasjoner av dette proteinet i cerebrospinalvæsken hos dyr som kun hadde fått nucleus pulposus-materiale applisert på nerveroten. Det finnes således en sannsynlig markør i cerebrospinalvæsken for kompresjon av nerveroten.

Indikatorer på inflammasjon er funnet i serum hos pasienter med lumbal skiveprolaps og nerverotsmerter. Man har funnet økt forekomst av interleukin-8 i serum hos pasienter med lumbal skiveprolaps og nerverotaffeksjon (25). En annen studie har vist økte konsentrasjoner av C-reaktivt protein i serum hos pasienter sammenliknet med kontrollpersoner (26). En norsk gruppe har tidligere vist at redusert fibrinolytisk aktivitet målt i serum i akuttfasen hos pasienter med lumbal skiveprolaps og nerverotsmerter indikerer dårlig langtidsprognose (27, 28). Dette kan være et indirekte mål på inflammasjon av nerveroten. I en studie av pasienter med akutt lumbal skiveprolaps og nerverotsmerter er det påvist økte konsen-



Illustrasjon Kari Stai, Patron

trasjoner av glykosfingolipidantistoffer i serum hos 71 % av pasientene (29), en indikasjon på aktivering av immunsystemet. Det ble funnet en relasjon mellom grad av nevrologiske funn hos pasientene og økte konsentrasjoner av antistoffene.

Konklusjon

Om lag 18 % har lumbal skiveprolaps uten symptomer på nerverotaffeksjon, og rundt 20 % blir ikke bedre av operativ behandling. Det er således behov for objektive mål som indikerer om det foreligger pågående skade av nerveroten og om en skade skyldes i hovedsak kompresjon (mekanisk årsak) eller inflammasjon av nerveroten. Pasienter med inflammasjon som hovedårsak til rot-smerter kan trolig ha mer utbytte av antiinflammasjonsbehandling enn operativ behandling. Det foreligger motstridende dokumentasjon om effekten av antiinflammatorisk behandling hos pasienter med lumbal skiveprolaps og nerverotaffeksjon. En av forklaringene kan være at det er en undergruppe av pasienter som hovedsakelig har inflammatorisk induisert smerte. Vi vet imidlertid ikke nok om hvilke pasienter som vil ha effekt av antiinflammatorisk behandling, og det er så langt ikke grunnlag for å endre praksis for håndtering av pasienter med akutt lumbal skiveprolaps og nerverot-smerter. Biokjemiske markører kan tenkes å bli et diagnostisk hjelpemiddel, men så langt finnes ingen slike validerte markører.

Litteratur

1. Lærum E, Dullerud R, Grundnes O et al. Lumbal skiveprolaps med rotaffeksjon. SMM-rapport nr.1/2001. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2001.
2. Mixer WJ, Barr JS. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal. *N Engl J Med* 1934; 211: 210–5.
3. Lindahl O, Rexed B. Histologic changes in spinal nerve roots of operated cases of sciatica. *Acta Orthop Scand* 1951; 20: 215–25.
4. Kuslich SD, Ulstrøm 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: 181–7.
5. Mulleman D, Mammou S, Griffoul I et al. Pathophysiology of disk-related sciatica. I. Evidence supporting a chemical component. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 151–8.
6. Olmarker K, Storkson R, Berge OG. Pathogenesis of sciatic pain: a study of spontaneous behavior in rats exposed to experimental disc herniation. *Spine* 2002; 27: 1312–7.
7. Olmarker K, Larsson K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine* 1998; 23: 2538–44.
8. Aoki Y, Rydevik B, Kikuchi S et al. Local application of disc-related cytokines on spinal nerve roots. *Spine* 2002; 27: 1614–7.
9. Igarashi T, Kikuchi S, Shubayev V et al. 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* 2000; 25: 2975–80.
10. Lavyne MH, Bilsky MH. Epidural steroids, post-operative morbidity, and recovery in patients undergoing microsurgical lumbar discectomy. *J Neurosurg* 1992; 77: 90–5.
11. Snoek W, Weber H, Jorgensen B. Double blind evaluation of extradural methyl prednisolone for herniated lumbar discs. *Acta Orthop Scand* 1977; 48: 635–41.
12. Valat JP, Giraudeau B, Rozenberg S. Epidural corticosteroid injections for sciatica: a randomised, double blind, controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 639–43.
13. Lundin A, Magnuson A, Axelsson K et al. The effect of perioperative corticosteroids on the outcome of microscopic lumbar disc surgery. *Eur Spine J* 2003; 12: 625–30.
14. Finckh A, Zufferey P, Schurch MA et al. Short-term efficacy of intravenous pulse glucocorticoids in acute discogenic sciatica. A randomized controlled trial. *Spine* 2006; 31: 377–81.
15. Genevay S, Stingelin S, Gabay C. Efficacy of etanercept in the treatment of acute, severe sciatica: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1120–3.
16. Karpainen J, Korhonen T, Malmivaara A et al. Tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, infliximab, used to manage severe sciatica. *Spine* 2003; 28: 750–3.
17. Korhonen T, Karpainen J, Paimela L et al. The treatment of disc herniation-induced sciatica with infliximab: results of a randomized, controlled, 3-month follow-up study. *Spine* 2005; 30: 2724–8.
18. Weber H, Holme I, Amlie E. The natural course of acute sciatica with nerve root symptoms in a double-blind placebo-controlled trial evaluating the effect of piroxicam. *Spine* 1993; 18: 1433–8.
19. Dreiser RL, Le Parc JM, Vélécitat P et al. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm Res* 2001; 50 (suppl 1): S17–23.
20. Pfirrmann CW, Dora C, Schmid MR. MR image-based grading of lumbar nerve root compromise due to disc herniation: reliability study with surgical correlation. *Radiology* 2004; 230: 583–8.
21. Greenberg JO, Schnell RG. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in asymptomatic adults. *J Neuroimaging* 1991; 1: 2–7.

22. Asch HL, Lewis PJ, Moreland DB et al. Prospective multiple outcomes study of outpatient lumbar microdiscectomy: should 75 to 80 % success rates be the norm? *J Neurosurgery* 2002; 96 (suppl 1): 34–44.
23. Skouen JS, Larsen JL, Vollset SE. Cerebrospinal fluid proteins as indicators of nerve root compression in patients with sciatica caused by disc herniation. *Spine* 1993; 18: 72–9.
24. Skouen JS, Brisby H, Otani K et al. Protein markers in cerebrospinal fluid in experimental nerve root injury. A study of slow-onset chronic compression effects or the biochemical effects of nucleus pulposus on sacral nerve roots. *Spine* 1999; 24: 2195–200.
25. Brisby H, Olmarker K, Larsson K et al. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. *Eur Spine J* 2002; 11: 62–6.
26. Sugimori K, Kawaguchi Y, Morita M et al. High-sensitivity analysis of serum C-reactive protein in young patients with lumbar disc herniation. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 1151–4.
27. Graver V, Haaland AK, Magnaes B et al. Seven-year clinical follow-up after lumbar disc surgery: results and predictors of outcome. *Br J Neurosurg* 1999; 13: 178–84.
28. Haaland AK, Graver V, Ljunggren AE et al. Fibrinolytic activity as a predictor of the outcome of prolapsed intervertebral lumbar disc surgery with reference to background variables: results of a prospective cohort study. *Spine* 1992; 17: 1022–7.
29. Brisby H, Balague F, Schafer D et al. Glycosphingolipid antibodies in serum in patients with sciatica. *Spine* 2002; 27: 380–6.

Manuskriptet ble mottatt 5.7.2006 og godkjent 21.11.2006. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.