

**"Animal model for cervical spondylotic myelopathy
using organic polymer to investigate pathogenic
mechanisms of the disease"**

**Klironomos G., Karadimas S., Mavrakis A., Andreopoulou A.,
Kalitsis I., Karamanos N., Gatzounis G.**

Department of Neurosurgery, University of Patras-Greece

Department of Anatomy University of Patras-Greece

Department of Chemistry, University of Patras-Greece

CERVICAL SPONDYLOTIC MYELOPATHY (C.S.M.)

- ✘ Η αυχενική μυελοπάθεια αποτελεί την συχνότερη αιτία μυελικής βλάβης σε ασθενείς άνω των 55 ετών.
- ✘ Η αυχενική σπονδύλωση οφείλεται σε επιδεινούμενες εκφυλιστικές αλλοιώσεις της σπονδυλικής στήλης, οι οποίες βασίζονται ως επί το πλείστον σε μη επίκτητες στενώσεις του σπονδυλικού σωλήνα στην μέση και κατώτερη ΑΜΣΣ.

CERVICAL SPONDYLOSIS

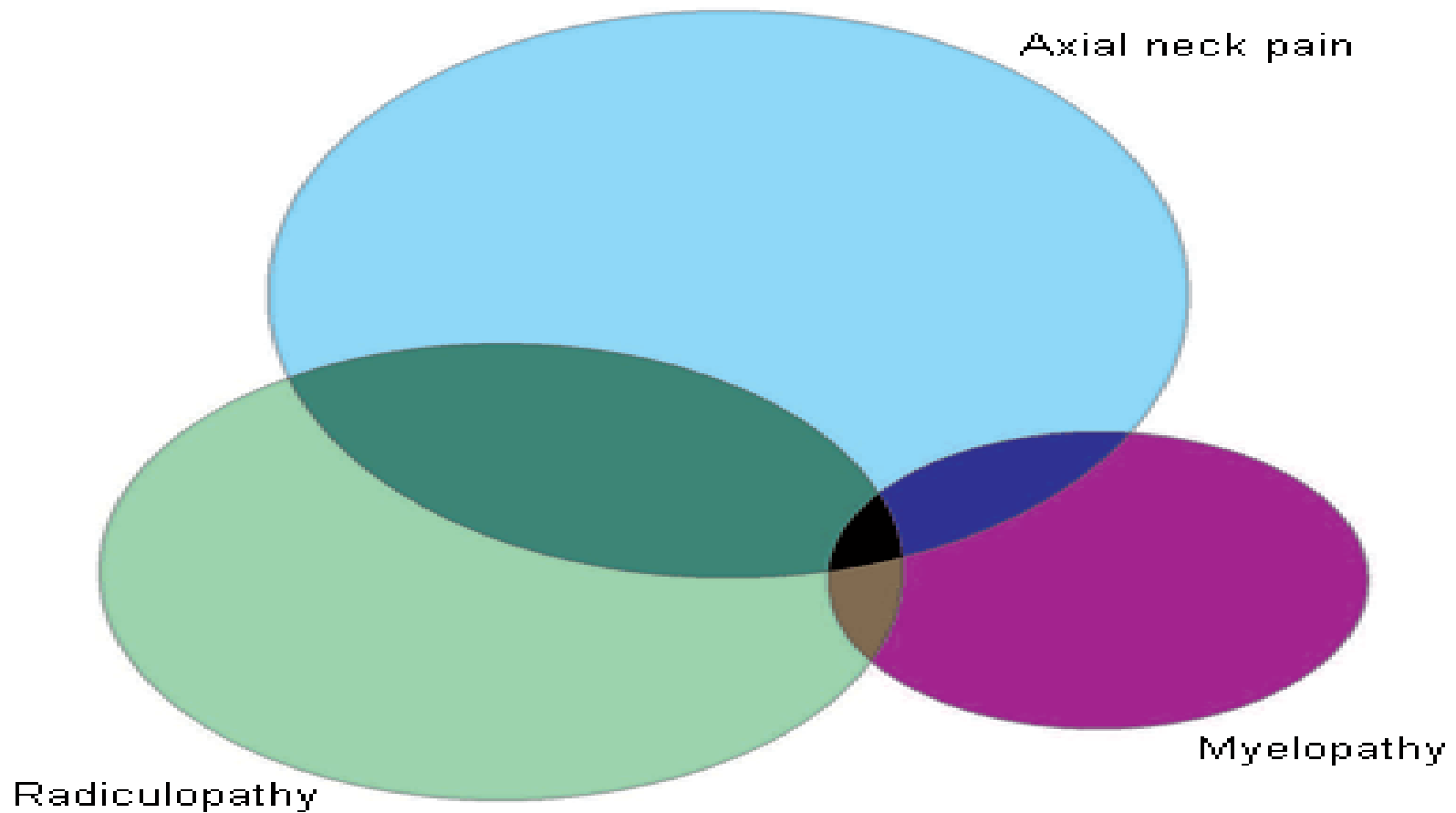
- ✘ Η σπονδύλωση της ΑΜΣΣ μετά την ενηλικίωση αποτελεί το αποτέλεσμα εκφυλιστικών αλλοιώσεων του μεσοσπονδύλιου δίσκου.
- ✘ Οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις του δίσκου οφείλονται σε αφυδάτωση, μείωση του ύψους και κατακερματισμό με αποτέλεσμα την αστάθεια του σπονδυλικού επιπέδου.
- ✘ Η αστάθεια ενοχοποιείται ότι προκαλεί μηχανικό στρες στις τελικές πλάκες των σπονδύλων και των συνδέσμων με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση οστεοβλαστών και δημιουργία **οστεοφύτων** σε μια προσπάθεια του οργανισμού να αντιμετωπίσει την σπονδυλική αστάθεια

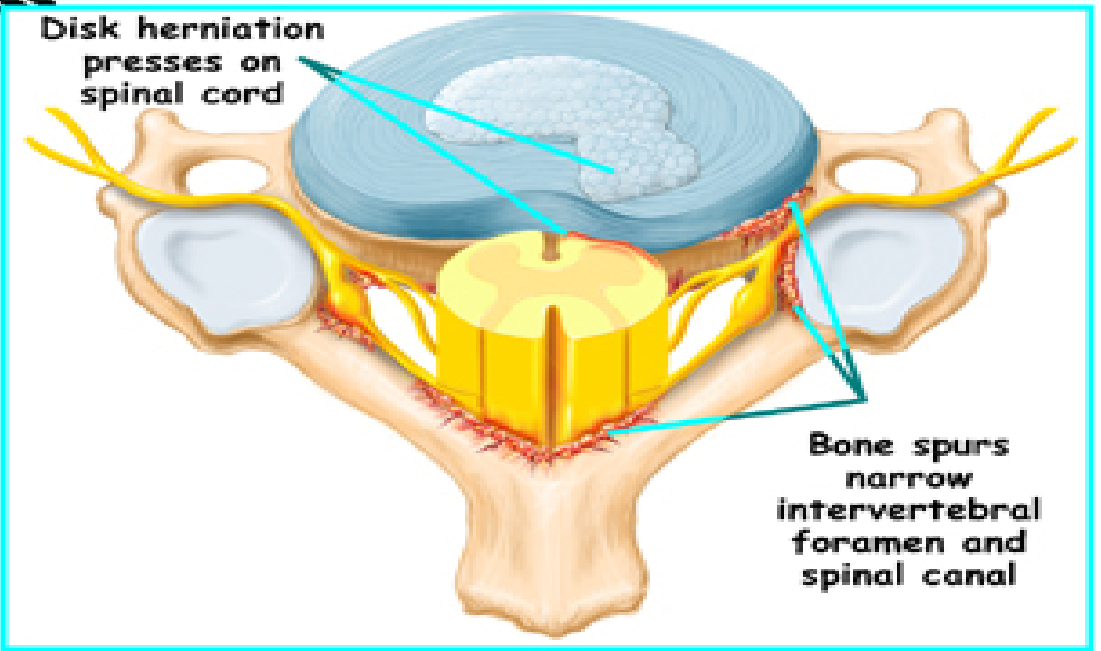
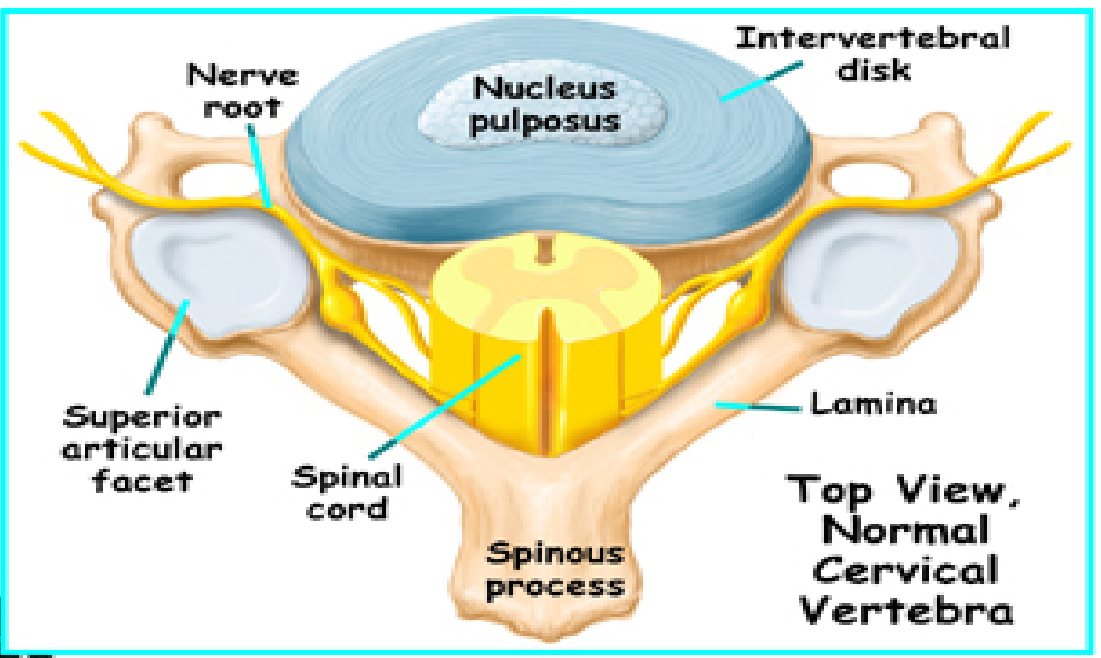
CERVICAL SPONDYLOSIS

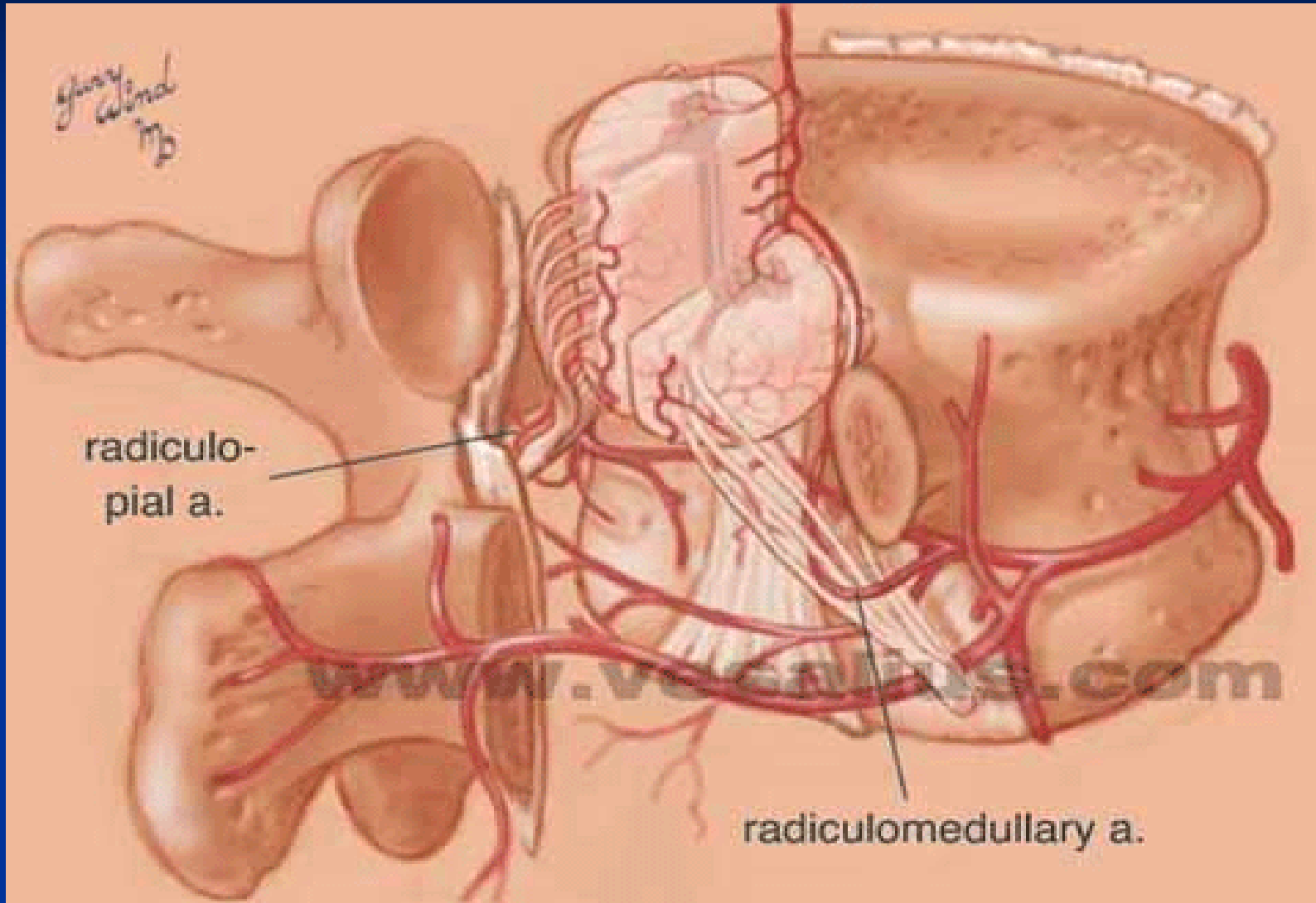
- ✘ Τα οστεόφυτα προοιαλούν με την πάροδο του χρόνου στένωση του σπονδυλικού σωλήνα με επακόλουθη πίεση επί των ριζών και του νωτιαίου μυελού
- ✘ Γενικά εμπλέκονται στην **αιτιοπαθογένεια** της μυελοπάθειας ΑΜΣΣ η εκφύλιση και πρόπτωση του μεσοσπονδύλιου δίσκου, η υπερτροφία των αρθρώσεων, η υπερτροφία και οστεοποίηση των ωχρών συνδέσμων καθώς και η οστεοποίηση του οπισθίου επιμήκιου συνδέσμου.

CERVICAL SPONDYLOSIS MANIFESTATION

Radiographic cervical spondylosis





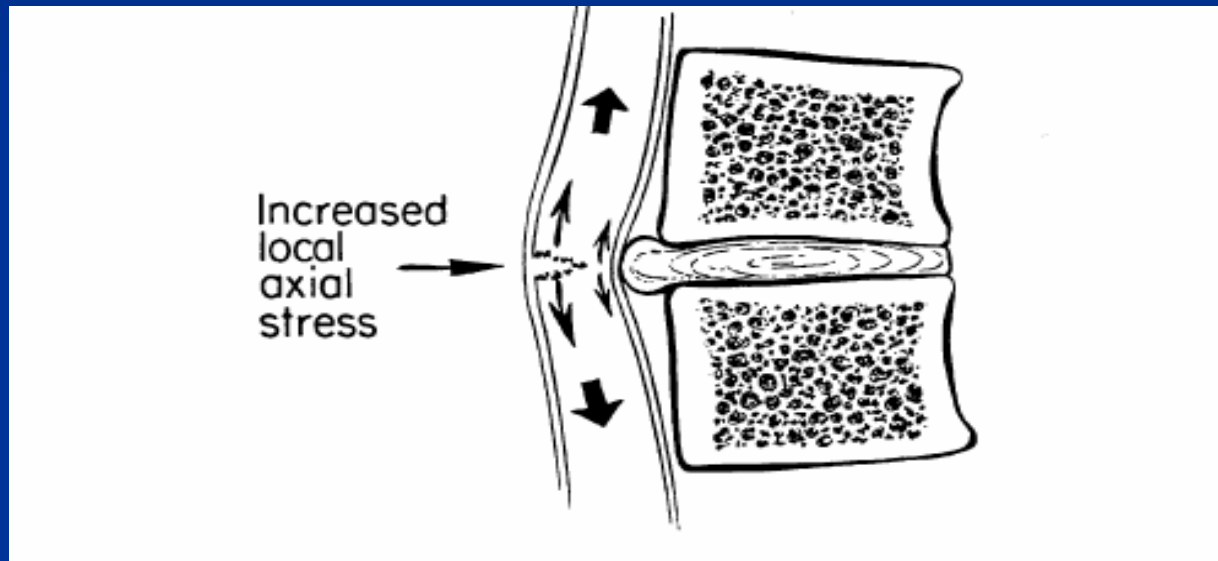


C.S.M. PATHOPHYSIOLOGY

Η μυελοπάθεια θεωρείται ότι οφείλεται σε τρεις βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς:

- ✘ στατικούς μηχανικούς παράγοντες και
- ✘ δυναμικούς μηχανικούς παράγοντες
- ισχαιμία του νωτιαίου μυελού

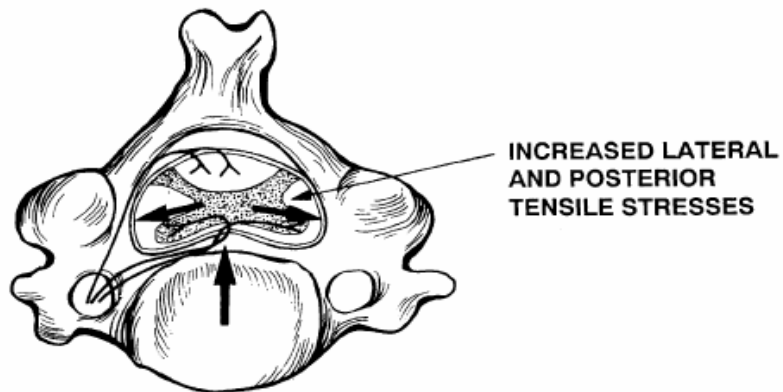
Στατικοί μηχανικοί παράγοντες



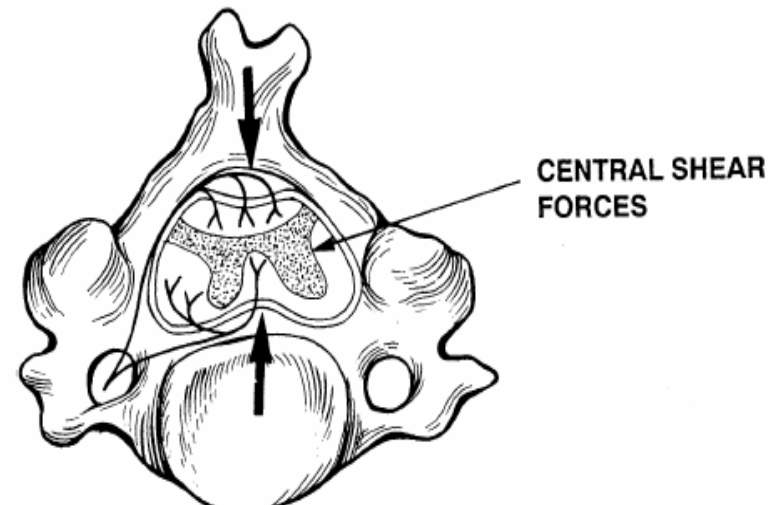
Δυναμικοί μηχανικοί παράγοντες δυνάμεις διάτμησης

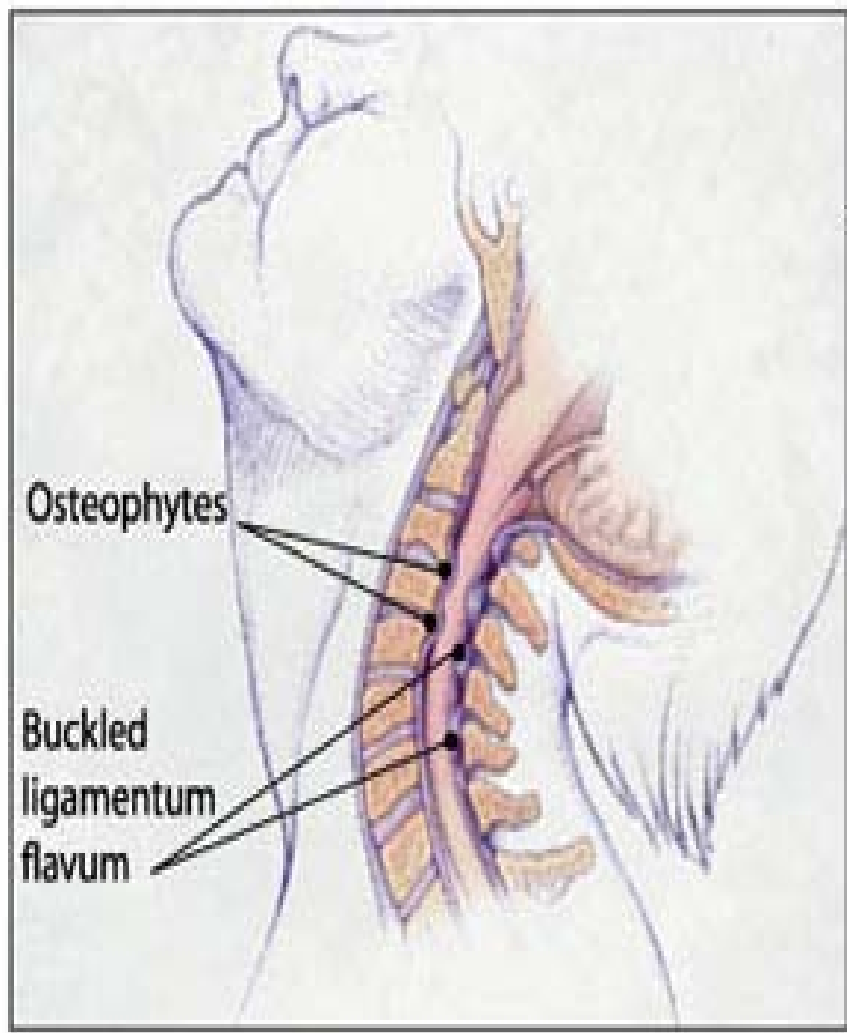
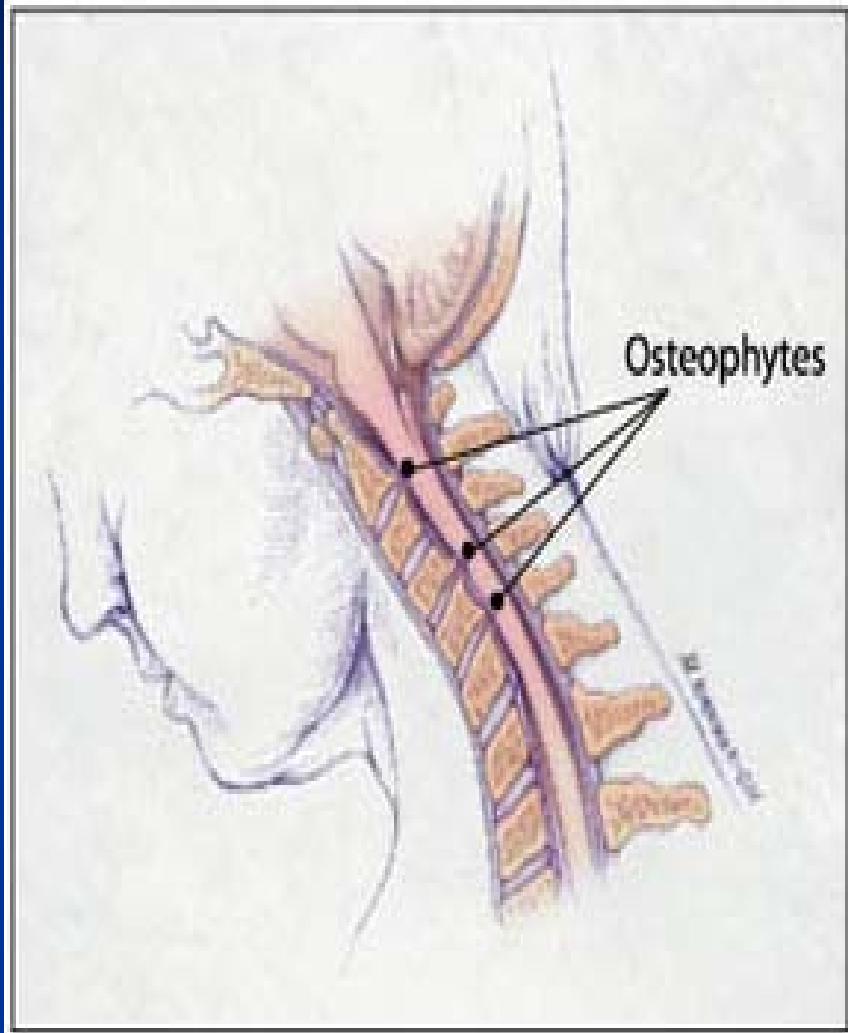
VENTRAL FLEXION

FLEXION



EXTENSION





C.S.M. PATHOPHYSIOLOGY

Άμεση μηχανική πίεση και ισχαιμία λόγω συμφόρησης και υπεραιμίας των τριχοειδών αγγείων σε συνδυασμό με φλεβική στάση αποτελούν τους κυριότερους παθογενετικούς παράγοντες της χρόνιας μυελικής βλάβης.

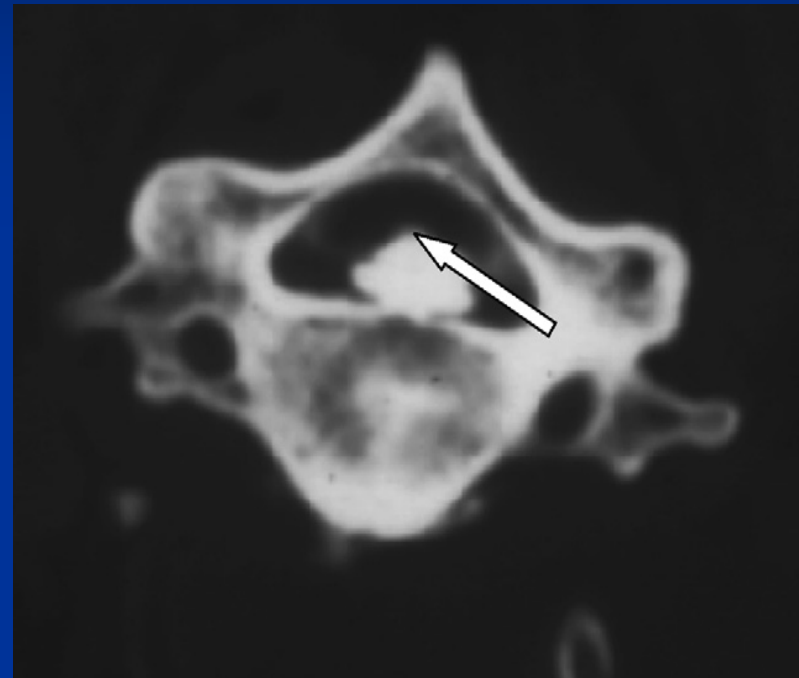
Ο συνδυασμός των παθοφυσιολογικών παραγόντων προκαλούν τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά ευρήματα της μυελοπάθειας:

- ✓ *Οίδημα του νωτιαίου μυελού*
- ✓ *Απομυελίνωση και γλοίωση των δεματίων*
- ✓ *Οίδημα των αξόνων*

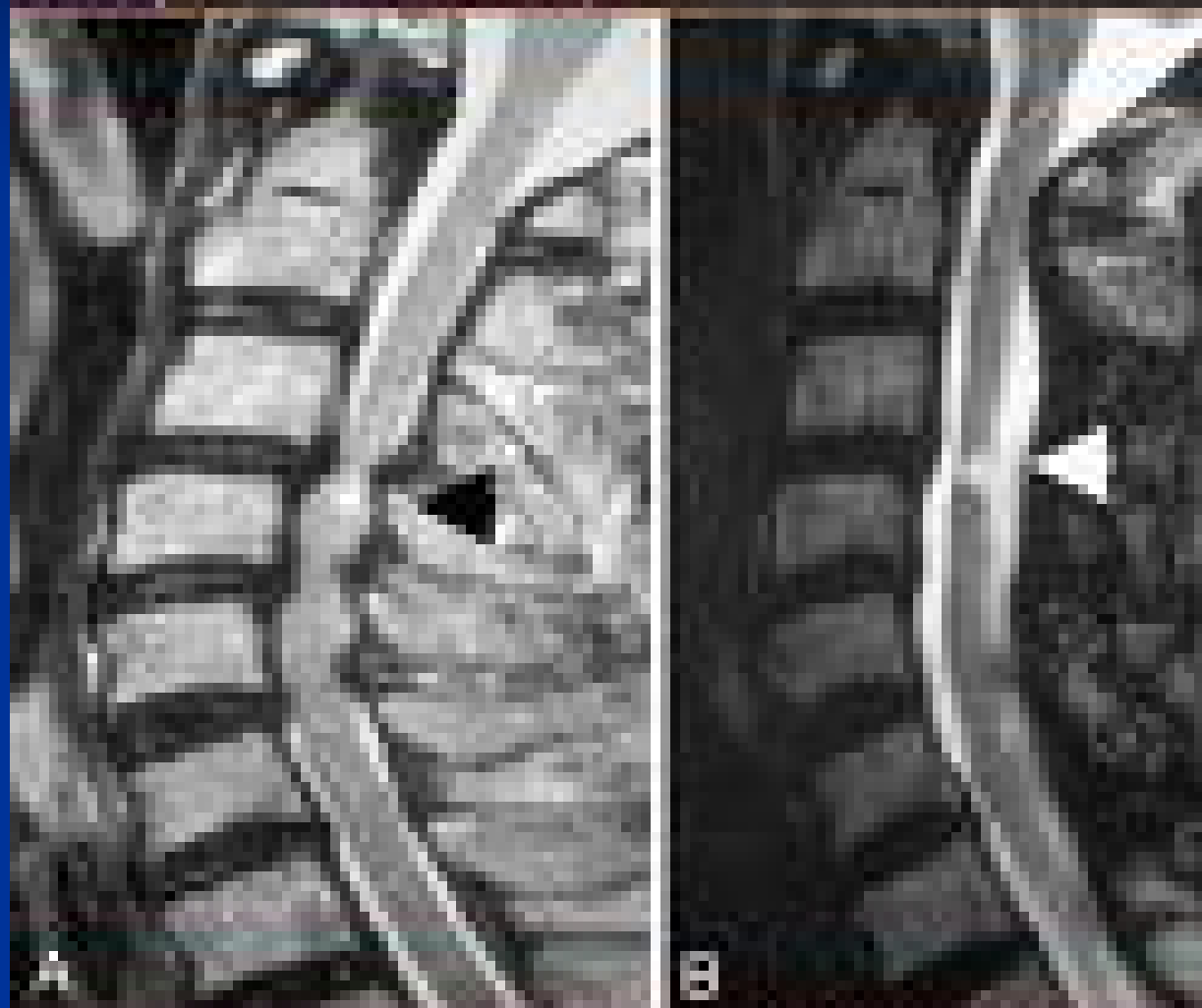
S.C.M.-clinical signs and symptoms

- ✘ Ινιο-αυχεναλγία
- ✘ Συνδυασμός συμπτωμάτων από ριζιτική και μυελική βλάβη.
- ✘ Πυραμιδική συνδρομή με σπαστικότητα και αστάθεια βάδισης.
- ✘ Σπανιότερα δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως και του εντέρου (50%).
- ✘ Ατροφίες και μυϊκή αδυναμία στην περιοχή των άνω άκρων (30%).

C.S.M. radiology



C.S.M. radiology



Θεραπεία της ΑΣΜ

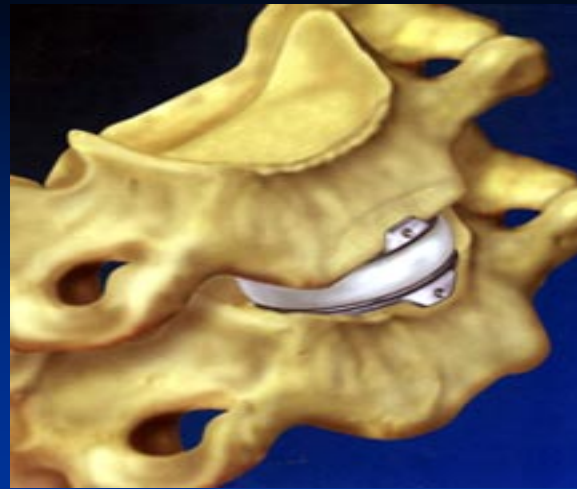
- Δεν υπάρχουν συστηματικές μελέτες για την χωρίς θεραπεία πορεία της μυελοπάθειας (Kadanka et al, 2002) και ως εκ τούτου είναι δύσκολο να προβλεφθεί η πορεία ενός ασθενούς.
- 1. η ηλικία του ασθενούς
 2. η βαρύτητα των συμπτωμάτων
 3. η ταχύτητα εξέλιξης των σημείων και
 4. τα απεικονιστικά ευρήματα είναι τα μοναδικά στοιχεία που μπορούμε να λάβουμε υπόψιν για να αποφασίσουμε για την αντιμετώπιση κάθε ασθενούς χωριστά.

Γνωστό είναι ότι σε ασθενείς

1. με αστάθεια βάρδιασης πάνω από 18 μήνες
2. ασθενείς άνω των 70 ετών
3. επιδείνωση μιας προϋπάρχουσας μυελοπάθειας με τραύμα
4. μυϊκές ατροφίες στα άνω άκρα και
5. βαριά παραπάρεση η ένδειξη προς χειρουργική αντιμετώπιση πρέπει να είναι επιλεκτική

✚ Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης

1. ταχεία επιδείνωση της νευρολογικής εικόνας
2. εισβολή αυτονόμων νευρολογικών σημείων
3. ατυχής προσπάθεια συντηρητικής αντιμετώπισης με ηλεκτροφυσιολογική επιδείνωση
4. Στένωση πάνω από 13 mm ή υψηλό σήμα στην MRI



EXPERIMENTAL MODEL OF CERVICAL MYELOPATHY

- Στην προειμένη μελέτη δημιουργήθηκε ένα μοντέλο χρόνιας αυχενικής μυελοπάθειας σε ζώα με στόχο την μελέτη των ιστοπαθολογικών, κυτταριών και μοριακών μηχανισμών της νόσου.
- Μοντέλα χρόνιας αυχενικής μυελοπάθειας πρέπει να προσομοιάζουν **με την αργή εξέλιξη της νόσου στον άνθρωπο**. Δεν μελετούνται ζώα, στα οποία προκλήθηκε οξεία μυελική βλάβη κατά την μικροχειρουργική επέμβαση.
- Μεγάλη σημασία για την επιτυχία ενός πειραματικού μοντέλου έχει η **προσομοίωση του μικροπεριβάλλοντος** της αυχενικής σπονδύλωσης (δημιουργία οστεοφύτων).

EXPERIMENTAL PROCEDURE

- ✘ Χορηγείται γενική αναισθησία με διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό.
- ✘ Υπό συνθήκες αντισηψίας δημιουργείται πεταλειτομία στην κατώτερη ΑΜΣΣ με την βοήθεια χειρουργικού μικροσκοπίου.
- ✘ Εισαγωγή τεμαχίου αρωματικού πολυαιθέρα στον οπίσθιο επισκληρίδιο χώρο πάχους 0.6-1mm.
- ✓ The study was approved by the Committee on Research and Ethics and the Scientific Committee of the University of Thessaloniki, Greece.

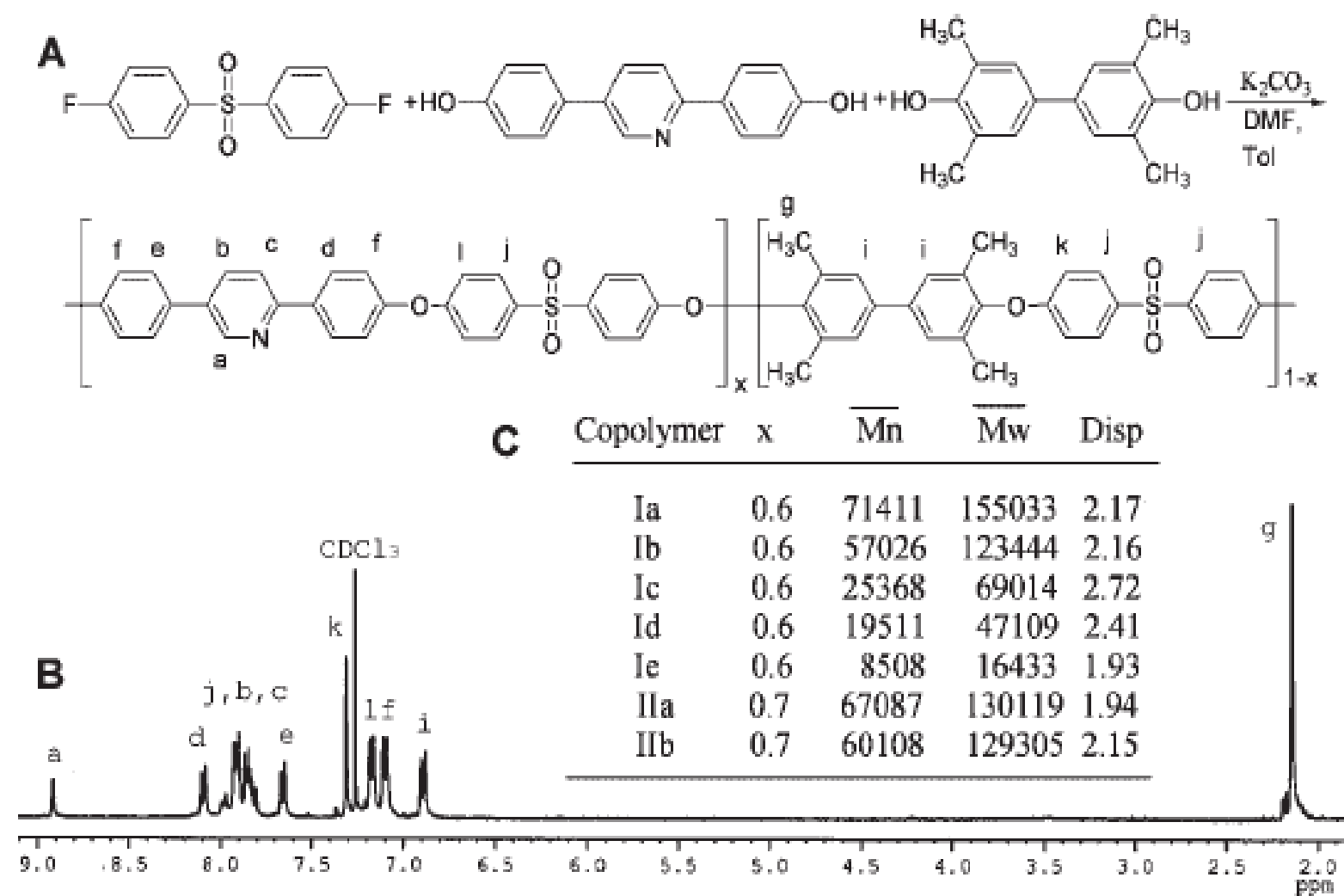


Figure 1. Polymerization scheme (A) and ^1H NMR spectrum with the assessment of the peaks (B) of the synthesized copolymers (C).



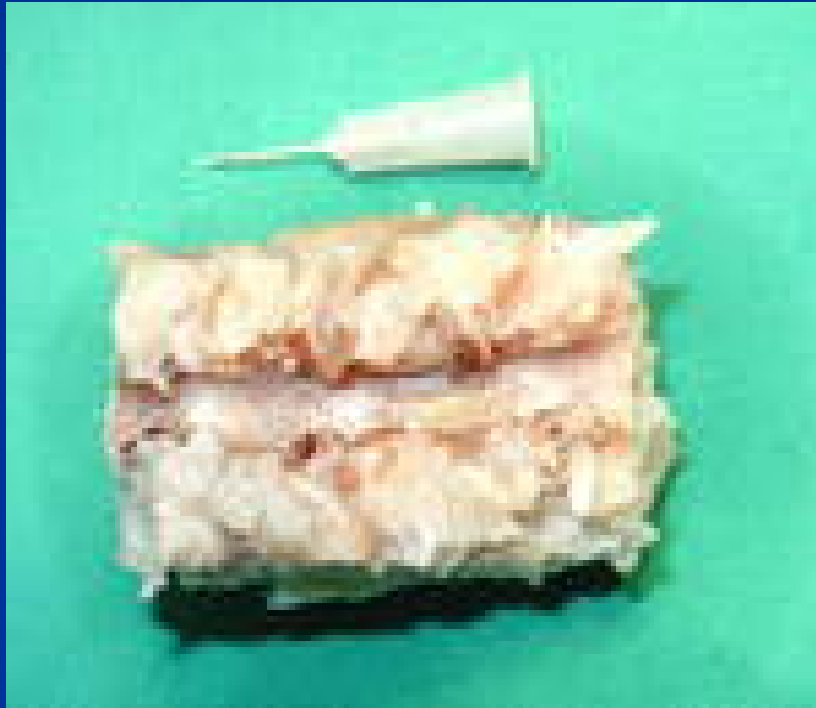
- ✘ Καθημερινή παρακολούθηση των ζώων και χορήγηση αναλγητικών και αντιβιοτικών.
- ✘ νευρολογική επιτήρηση των ζώων εβδομαδιαίως.

RESULTS

- ✘ Δεν ανευρεθήκαν μετεγχειρητικά σημεία οξείας μυελικής βλάβης.
- ✘ Όλα τα ζώα ανέπτυξαν σταδιακά επιδεινούμενη σπαστικότητα και παραπάρεση μετά τη δεύτερη εβδομάδα από την επέμβαση.
- ✘ Η λειτροφυσιολογική εξέταση με την βοήθεια προκλητών δυναμικών έξι εβδομάδες μετά την επέμβαση ανέδειξε βλάβη των μακρών οδών.

- 45 ημέρες μετά την επέμβαση θυσιάστηκαν τα ζώα και το παρασιεύασμα της ΣΣ αφαιρέθηκε 5 εκατοστά άνωθεν και κάτωθεν της προκληθείσης βλάβης.
- Τα παρασιεύασματα διατηρήθηκαν σε φορμόλη 10%.
- Μετά την αφαίρεση του νωτιαίου μυελού διενεργήθηκαν τομές πάχους 4μm από το σημείο της βλάβης του νωτιαίου μυελού και του σπονδυλικού τόξου στο σημείο εισαγωγής του αρωματικού πολυαιθέρα.

GROSS APPEARANCE OF SPECIMEN



GROSS APPEARANCE OF SPECIMEN



MYELOPATHY HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION

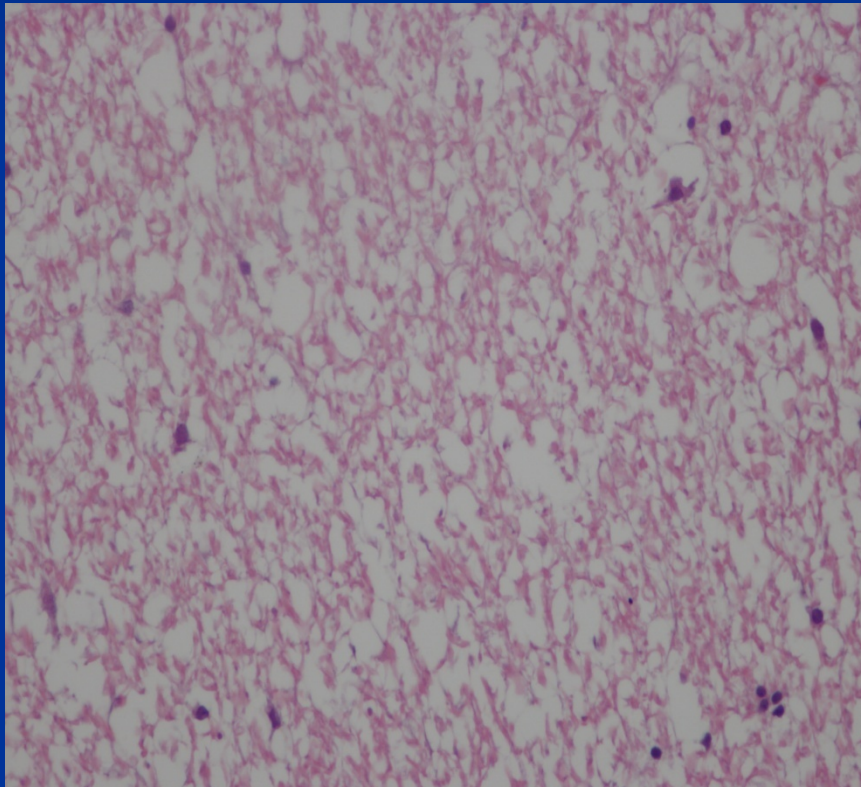
- ✘ **EOSINE-HEMATOXYLINE**
- ✘ **KLUVER BARRERA** (δείκτης μυελίνης)
- ✘ **IMMUNOHISTOCHEMISTRY**
 - **NF** (δείκτης νευράξονα)
 - **S 100** (δείκτης μυελίνης)
 - **GFAP** (δείκτης αστροκυττάρων)

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS

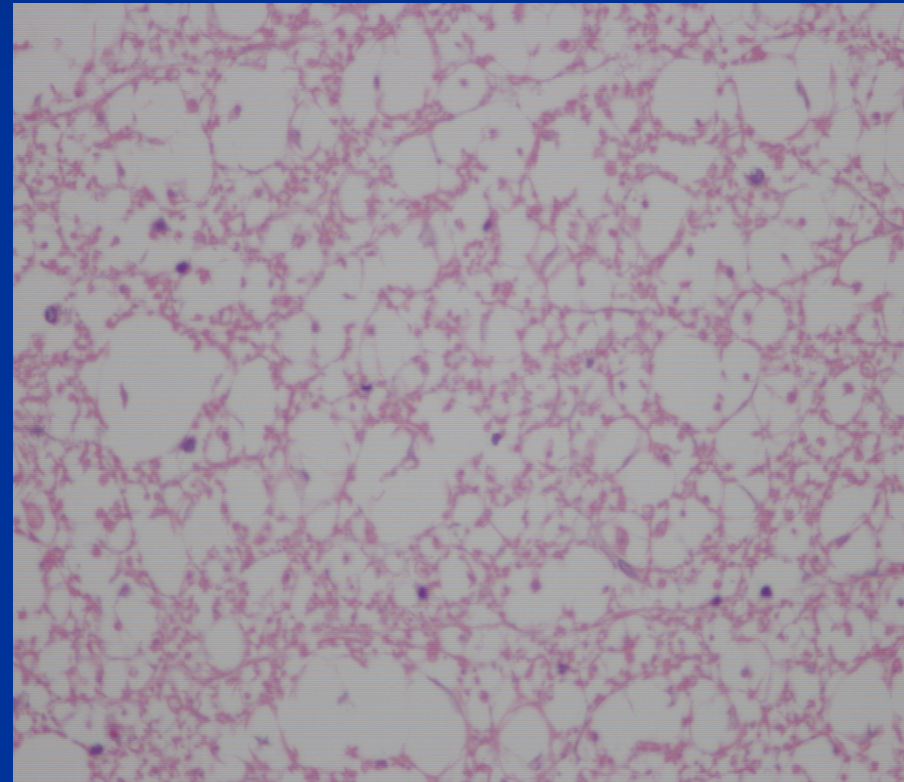
- ✘ Διάμεσο οίδημα λευκής ουσίας.
- ✘ Οίδημα των αξόνων.
- ✘ Κατακερματισμός της μυελίνης (απομυελίνωσης).

EOSIN-HEMATOXILINE

διάμεσο οίδημα



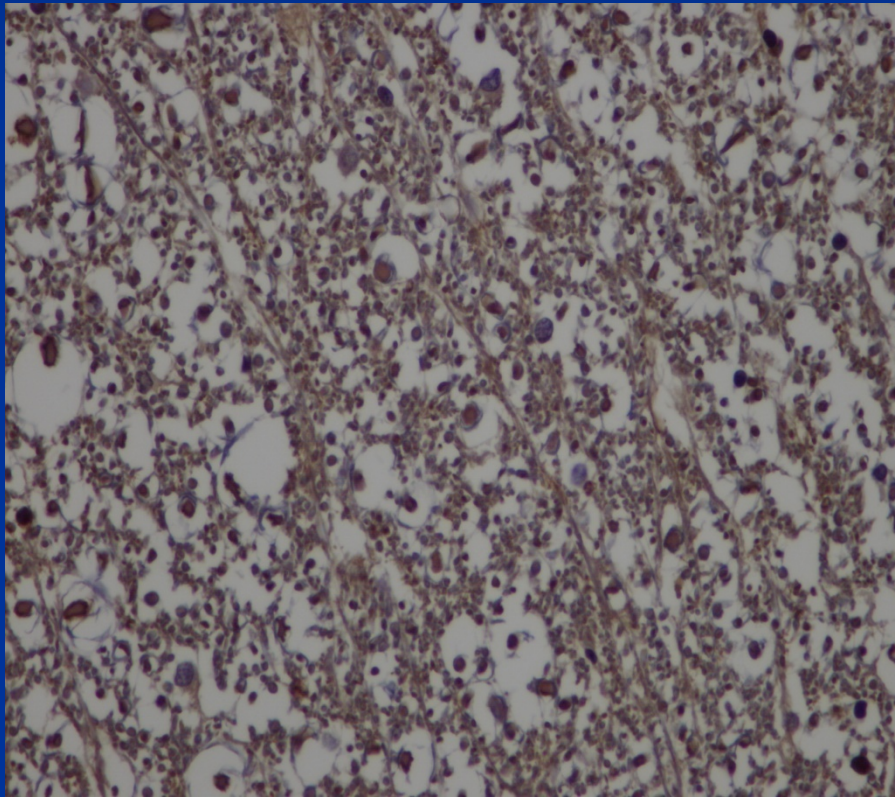
Normal spinal cord



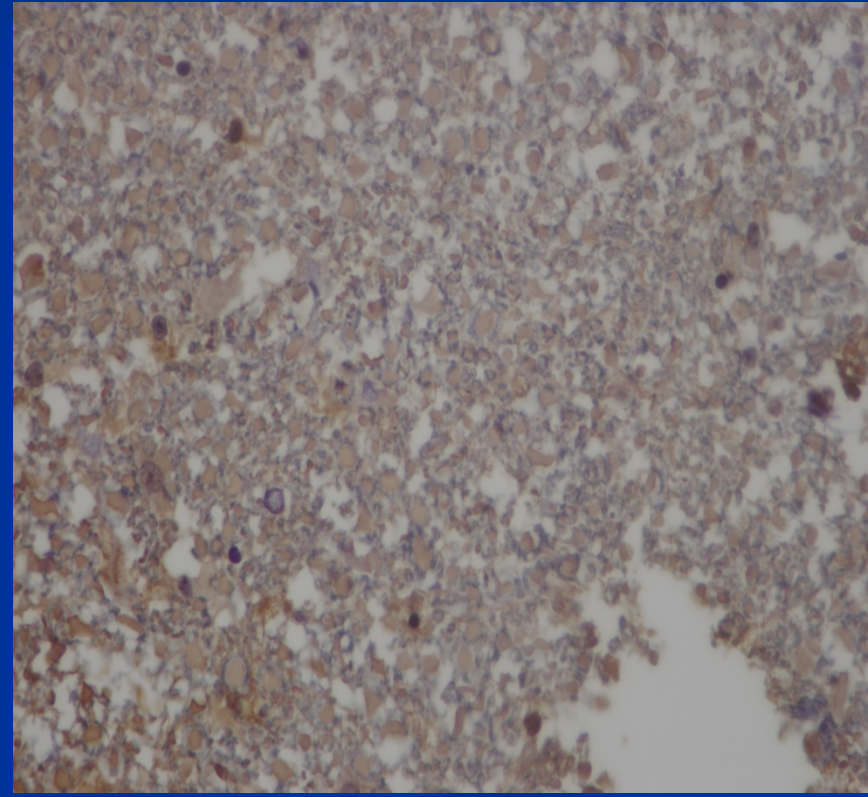
Myelopathic spinal cord

IMMUNOHISTOCHEMISTRY NF

οίδημα αξόνων



Normal spinal cord

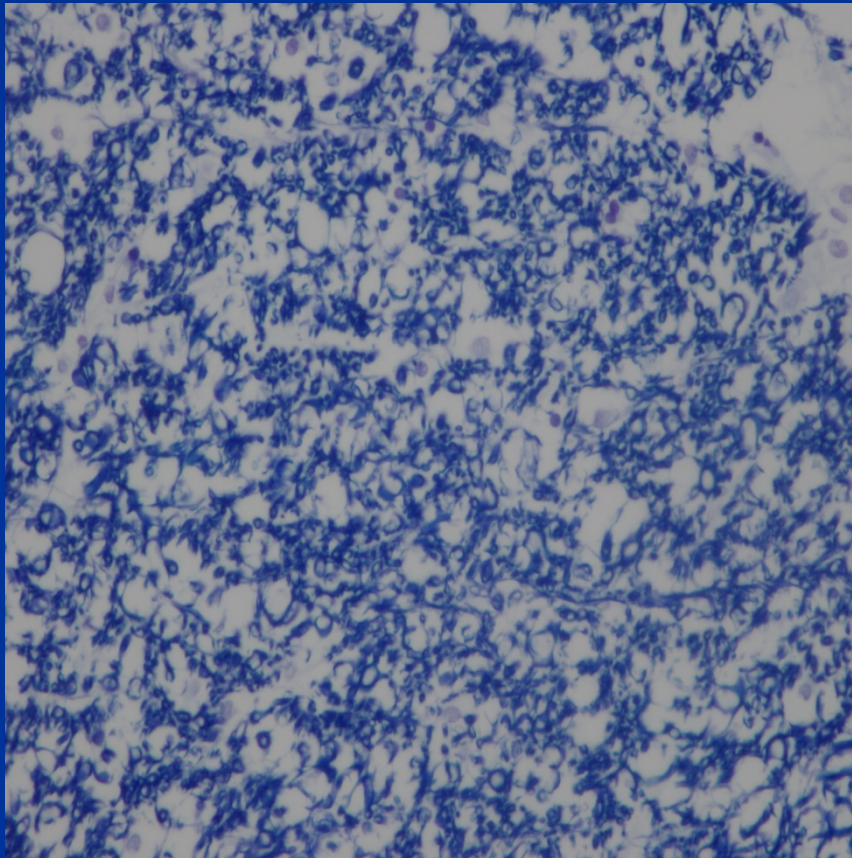


Myelopathic spinal cord

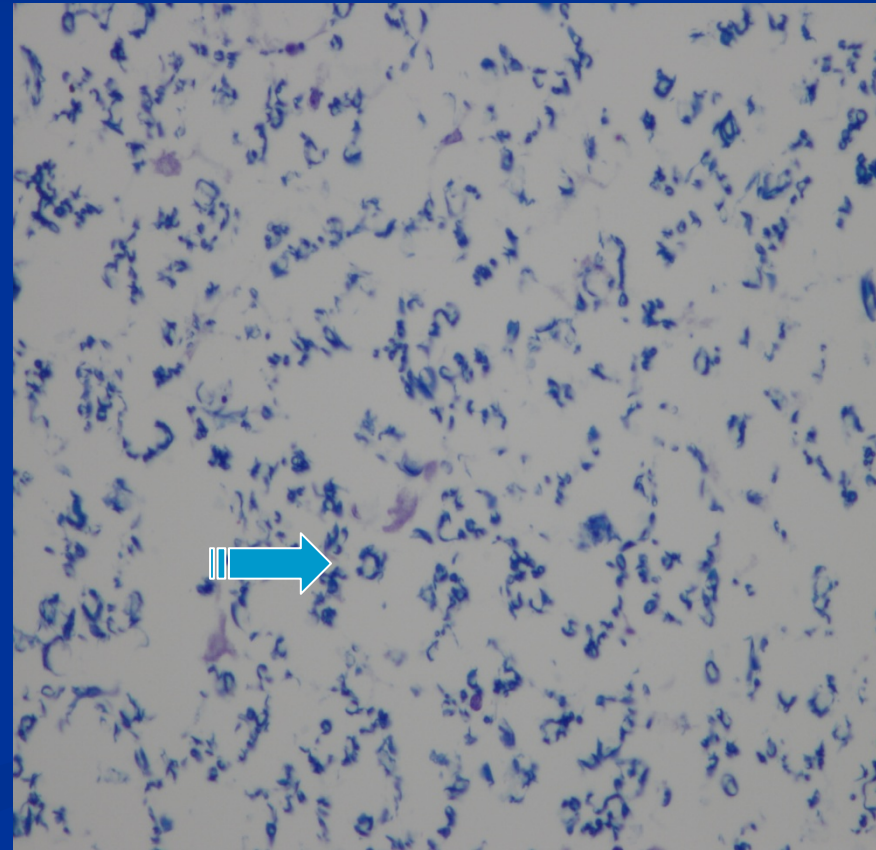
KLUPER BARRERA

ευρήματα απομυελίνωσης

Normal spinal cord



Myelopathic spinal cord

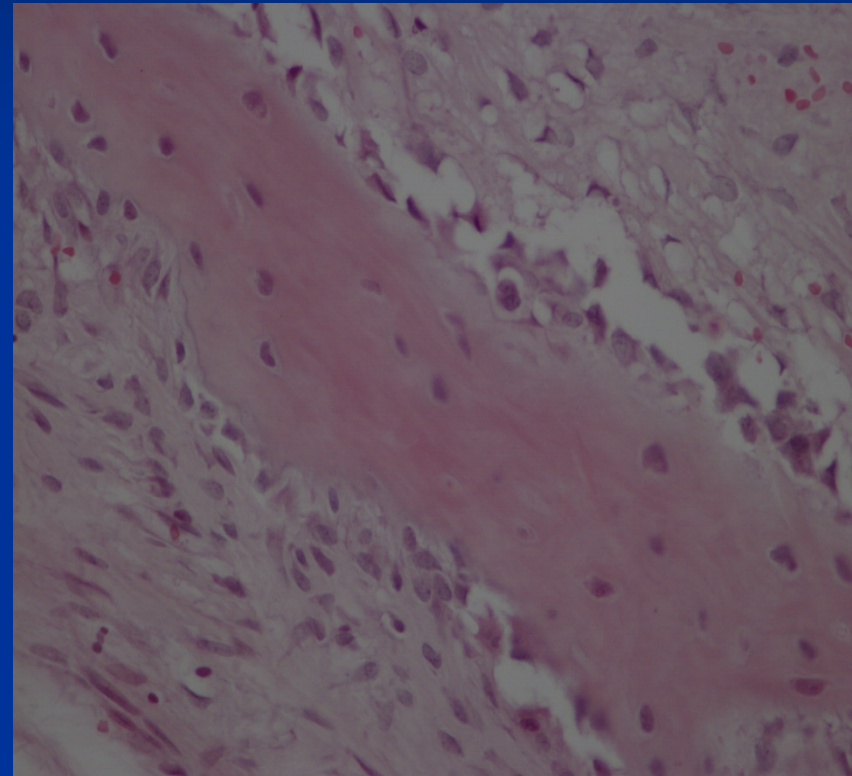
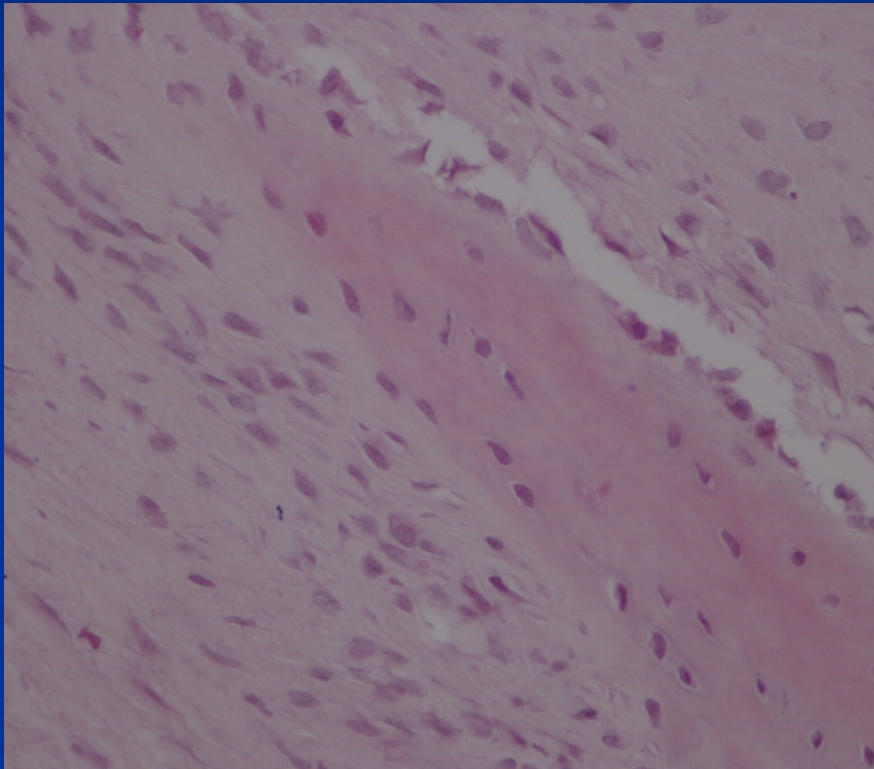


VERTEBAL ARC HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION

■ EOSINE-HEMATOXYLINE

- ✓ δημιουργία ουλώδους ιστού.
- ✓ αντίδραση τύπου ξένου σώματος-πολυπύρρηνα μακροφάγα.
- ✓ πολλαπλασιασμός οστεοβλαστών-κινητοποίηση ηρεμούντων κυττάρων του οστού.
- ❖ δημιουργία νέου οστού (οστεοειδούς)

VERTEBAL ARC'S HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION



DISCUSSION

- Το προτεινόμενο ζωικό μοντέλου οδηγεί στη δημιουργία αυχενικής μυελοπάθειας με τα χαρακτηριστικά της κλινικά ευρήματα.
- Η αυχενική μυελοπάθεια επιβεβαιώθηκε ηλεκτροφυσιολογικά.
- Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα των νωτιαίων μυελών των ζώων είναι τυπικά της αυχενικής μυελοπάθειας.

DISCUSSION

- Η χρονική εξέλιξη της μυελοπάθειας στα ζώα είναι αντίστοιχη της εξέλιξης της νόσου στον άνθρωπο. .
- Το τοπικό μικροπεριβάλλον στο σπονδυλικό σωλήνα είναι ανάλογο με αυτό της ανθρώπινης αυχενικής μυελοπάθειας (**δημιουργία οστεοφύτων**) .
- Συμπερασματικά τα παραπάνω χαρακτηριστικά του προτεινόμενου ζωικού μοντέλου μας επιτρέπουν να το θεωρούμε ως περισσότερο κατάλληλο για την αναπαραγωγή της νόσου και την αξιόπιστη μελέτη αυτής σε **κυτταρικό και μοριακό επίπεδο**.



- ✘ Spinal cord was removed from the vertebral canal and sections height 1cm were obtained from the site of compression and from sites above and below it. The sections were embedded in paraffin blocks.
- ✘ Sections 4 μ m were obtained from spinal cord from the site of compression, and from sites above and below the compression.
- ✘ Sections 4 μ m were also obtained from the vertebral arc at the site of the polymer insertion.