



UNIVERSITATEA DE MEDICINA ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ DOMENIUL MEDICINĂ

INFLUENȚA REGENERĂRII DISCURILOR
INTERVERTEBRALE LOMBARE PRIN TRATAMENT
CHIRURGICAL

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ANTONESCU DINU

Student-doctorand:

ȘCHIOPU DRAGOȘ CONSTANTIN

2024

Cuprins (teză)

Introducere.....	1
I.Partea generală.....	4
1. Discul intervertebral normal și degenerarea discală.....	4
1.1. Discul intervertebral normal.....	4
1.1.1. Generalități coloană vertebrală.....	4
1.1.2. Anatomia discului intervertebral.....	4
1.1.3. Compoziția discului intervertebral.....	5
1.1.4. Vascularizația discului intervertebral.....	7
1.1.5. Inervația discului intervertebral.....	7
1.1.6. Nutriția discului intervertebral.....	8
1.1.7. Biomecanica discului intervertebral.....	8
1.1.7.1. Presiunea intradiscală.....	9
1.1.8. Evoluție naturală - rolul vârstei asupra segmentului motor vertebral.....	9
1.1.9. Relația hernie discală – degenerare.....	11
1.2. Degenerarea discală.....	12
1.2.1. Modificări histologice.....	12
1.2.2. Modificări morfologice.....	13
1.2.3. Modificarea proprietăților mecanice.....	14
1.2.4. Factori de risc.....	14
1.2.5. Clasificarea morfologică, histologică și imagistică.....	16
2. Biomecanica coloanei vertebrale.....	17
2.1. Generalități.....	17
2.2. Echilibrul spinopelvic.....	17
2.3. Impactul degenerării discale asupra echilibrului sagital.....	19
3. Analiza radiologică a discului intervertebral.....	21
3.1. Radiografia.....	21
3.2. Tomografia computerizată.....	21
3.3. Rezonanța magnetică nucleară.....	21
3.4. Alte metode de explorare ale discului intervertebral – secvențe RMN speciale cu sau fără agenți de contrast.....	23
3.5. Discografia.....	24

3.6. Materialul metalic și imagistica curentă.....	24
4. Tratamentul maladiei discale degenerative.....	25
4.1. Tratamentul funcțional.....	25
4.2. Tratamentul medicamentos.....	25
4.3. Tratamentul chirurgical.....	26
4.3.1. Restabilirea echilibrului sagital.....	26
4.3.2. Artrodeza coloanei vertebrale.....	26
4.3.3. Artroplastia totală a discului intervertebral.....	27
4.3.4. Chirurgia miniinvazivă a coloanei vertebrale.....	27
4.3.5. Complicații ale chirurgiei coloanei vertebrale.....	27
4.4. Tratamente inovatoare - medicina regenerativă a discului intervertebral.....	28
II. Contribuții personale.....	29
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	29
6. Metodologia generală a cercetării.....	30
7. Studiu clinic dGEMRIC.....	32
7.1. Introducere.....	32
7.2. Material și metodă.....	34
7.3. Rezultate.....	42
7.4. Discuții.....	51
7.5. Concluzii.....	53
8. Studiu experimental pe model iepure - analiza modificărilor discului intervertebral lombar după comprimare – distracție.....	54
8.1. Introducere.....	54
8.1.1. Modelul animal: generalități, selecționare.....	54
8.1.2. Studii din literatura de specialitate.....	56
8.2. Material și metodă.....	59
8.2.1. Protocolul studiului experimental.....	59
8.2.2. Dispozitiv de compresiune, dispozitiv de distracție.....	69
8.2.2.1. Construirea dispozitivelor.....	69
8.2.2.2. Calculul numeric al dispozitivelor de distracție și compresiune.....	75
8.2.2.2.1. Realizarea modelului numeric.....	76
8.2.2.2.2. Analiza statică structurală – Dispozitiv distracție varianta I.....	80

8.2.2.2.3. Analiza statică structurală – Dispozitiv distracție varianta II.....	82
8.2.2.2.4. Analiza statică structurală – Dispozitiv compresiune varianta I.....	84
8.2.2.2.5. Analiza statică structurală – Dispozitiv compresiune varianta II.....	85
8.2.2.2.6. Concluzii.....	87
8.2.2.3. Validarea dispozitivului de compresiune, respectiv de distracție.....	87
8.3. Rezultate.....	94
8.4. Discuții.....	105
8.5. Concluzii.....	107
9. Concluzii și contribuții personale.....	109
Bibliografie.....	113
Anexa 1.....	139
Anexa 2.....	140
Anexa 3.....	141
Anexa 4.....	143
Anexa 5.....	144

Lista de abrevieri

AF	anulus fibrosus
ASA	societatea americană de anestezie
dGEMRIC	delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage
DD	degenerare discală
DIV	disc intervertebral
DWI	diffusion-weighted imaging
FEA	finite element analysis
GAGs	glicozaminoglicani
IMC	indice de masa corporală
IP	incidența pelviană
NP	nucleul pulpos
ODI	indexul de dezabilitate Oswestry
PCR	polymerase chain reaction
PCTs	platouri cartilaginoase terminale
PGs	proteoglicani
PS	panta sacrală
RMN	rezonanță magnetică
TR	timp de repetiție
VP	versiunea pelviană

Problema fundamentală

Etiologia bolii degenerative discale este multifactorială, unul dintre cei mai importanți factori implicați în procesul de degenerare fiind supraîncărcarea verticală care determină compresiunea discului intervertebral (DIV).

Această teză încearcă să răspundă la întrebarea dacă degenerarea DIV poate fi oprită sau eventual inversată prin reducerea presiunii asupra discurilor în timpul tratamentului chirurgical. Illes et al au arătat că fuziunea lombară posterioară după distracție pe tije curbate și folosind șuruburi transpediculare monoaxiale de ajută la restabilirea înălțimii anatomice a discului intervertebral și îmbunătățește calitatea vieții pentru pacienții care suferă de dureri lombare datorate instabilității segmentare lombare degenerative. Rezultatele imagistice postoperatorii, și anume rezonanța magnetică nucleară (RMN), indică faptul că restaurarea înălțimii discului permite o rehidratare mai bună și, probabil, o mai bună aprovizionare cu nutrienți a DIV [1].

Ipoteză

Ipoteza studiului a fost că distracția posterioară realizată în timpul fuziunii lombare scade presiunea asupra DIV, ceea ce influențează în mod favorabil conținutul de glicozaminoglicani (GAGs) al nucleului pulpos, conducând la posibilitatea conservării sau chiar regenerării discului intervertebral, cu scopul de a păstra proprietățile biomecanice ale coloanei vertebrale lombare.

Obiective

Un studiu clinic și unul experimental pe un model animal au fost concepute pentru a susține ipoteza formulată mai sus.

Obiectivul principal al acestor studii a fost evaluarea stării DIV, fie prin cuantificarea modificărilor GAGs in vivo, imagistic, în timpul studiului clinic, fie prin analiza histologică realizată în timpul studiului pe animale.

Rezumând, enumerăm mai jos obiectivele urmărite:

- dispariția durerii nociceptive discale

- analizarea rezultatului funcțional legat de schimbările semnalului RMN înainte și după chirurgie
- descrierea unei noi metode operatorii care să amelioreze metabolismul DIV prin refacerea înălțimii discului și prin reducerea presiunii hidrostatice
- analizarea DIV prin determinarea schimbărilor cantitative și calitative ale conținutului GAGs și implicit al apei după chirurgie utilizând secvențe specifice RMN dGEMRIC (delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage)
- încetinirea sau inversarea metabolismului catabolic intradiscal, cu restaurarea parțială sau totală a compoziției discului
- caracterizarea leziunilor descoperite la examenul histologic al DIV la modelul animal

Metodologia de cercetare

Degenerarea discului intervertebral s-a dovedit a fi caracterizată printr-o pierdere progresivă a moleculelor matricei extracelulare, în special GAGs, în timp ce o creștere a GAGs este un indicator al regenerării [2]. Pentru a determina modificările cantitative ale GAGs a fost utilizat RMN cu protocolul dGEMRIC. Este o metodă de studiere a anomaliilor cartilajului in vivo (GAGs), non-invazivă, general acceptată și pentru DIV [3]. Metoda se bazează pe capacitatea agentului de contrast pe bază de gadolinium de a fi distribuit uniform în cartilaj, inclusiv în discul intervertebral. Deoarece agentul de contrast este încărcat negativ, nu poate penetra un DIV sănătos, deoarece GAGs sunt, de asemenea, încărcate negativ și prezenți în cantități mari în discurile normale și îl împiedică. Odată cu deteriorarea DIV, cantitatea de GAGs scade, iar agentul de contrast va fi distribuit în matricea cartilajului sau discului vertebral. Concentrația de contrast absorbită, care este invers proporțională cu cantitatea de GAGs, poate fi calculată din valorile secvenței RMN ponderate T1 înainte și după administrarea contrastului. Același principiu poate fi utilizat pentru a cuantifica GAGs din DIV pre și postoperator, prin compararea valorilor T1 post-contrast calculate înainte și după tratament [4].

Numeroase tehnici au fost propuse pentru evaluarea compoziției biochimice a DIV / a cartilajului, a leziunilor și a reparării lor, acestea studiind concentrația de GAGs, colagenul, sodiul și distribuția apei (T2 mapping, dGEMRIC, T1rho mapping, sodium imaging RMN, diffusion-weighted imaging (DWI), etc) [5]. În literatura de specialitate, dGEMRIC este utilizat în principal pentru analiza cartilajului genunchiului, iar studiile

asupra coloanei vertebrale sunt rare și foarte heterogene [6]. Interesul dGEMRIC este de a evidenția afectarea cartilajului în stadiul preradiografic, înainte de apariția diminuării spațiului articular. Este utilizat și în evaluarea eficacității anumitor tratamente asupra cartilajului [7]. În cercetările publicate, produsul utilizat este Gd-DTPA²⁻ a cărui denumire comercială este Magnevist. Cu toate acestea, începând cu ianuarie 2018, autorizațiile de introducere pe piață pentru Magnevist au fost suspendate de autoritățile europene. Prin urmare, am folosit un alt agent de contrast, Dotarem (Gd-DOTA⁻), de asemenea încărcat negativ și utilizat în special de echipa Schleich C et al [8] pentru explorarea coloanei vertebrale lombare. Similar cu Magnevist, doza injectată pacientului a fost de 0,2 mmol/kg. În ceea ce privește timpul dintre injectarea produsului de contrast și achiziția imaginilor, nu există un consens pentru coloana vertebrală. În studiile care au implicat analiza dGEMRIC a discurilor intervertebrale, fie timpul dintre injectare și achiziția imaginilor nu este specificat, fie timpul este înregistrat într-un interval de la 40 de minute la 4 ore. Pentru explorarea genunchiului [9], regiunea cea mai studiată, timpul recomandat este de 90 de minute. Prin urmare, am decis să așteptăm 90 de minute între injectarea gadoliniului și achiziția imaginilor, timpul ales reprezentând un consens între buna impregnare a discului intervertebral și acceptarea așteptării de către pacienți. Examinarea a fost efectuată pe un RMN de 1,5 Tesla înainte de operație și la minim 6 luni după operație.

Protocolul dGEMRIC include o secvență 3D VIBE (ultra-fast gradient echo) cu un timp de repetiție (TR) de 15 ms, un timp de echo (TE) de 2 ms, un unghi de întoarcere de 5°-26°, un FOV de 230 x 230 mm, o grosime a secțiunilor de 3 mm și o rezoluție spațială de 0,6 x 0,6 mm. Analiza imaginilor a fost efectuată cu software-ul Syngo.via (Siemens, Munich, Germany), care a permis calcularea valorilor / indicelui dGEMRIC în secvența ponderată T1 RMN. Au fost comparate examinările pre- și postoperatorii, primul pas fiind alegerea secțiunilor pentru a evalua discurile la același nivel.

A fost conceput și realizat un studiu pe animale (iepuri) cu scopul analizării imagistice și histologice a discului intervertebral în vederea evidențierii de semne de degenerare / regenerare după aplicarea unui dispozitiv de compresiune-distracție la nivelul coloanei vertebrale lombare.

Sinteza capitolelor

Această lucrare este structurată în două părți, *generală și respectiv specială, contribuții personale*.

Parte generală cuprinde informații despre anatomo-fiziologia, biomecanica și rolul discului intervertebral și a coloanei vertebrale, precum și despre etiologia și fiziopatologia degenerării discale (DD), clasificarea acesteia din punct de vedere morfologic, histologic, imagistic și despre posibilitățile terapeutice clasice și posibilitățile de regenerare discală la om descrise în literatura de specialitate.

A doua parte a lucrării este alcătuită din studiul clinic propriu-zis urmat de rezultate și discuții și de experimentul realizat pe un model animal, cu rezultate din literatura de specialitate, protocolul studiului experimental, dezvoltarea dispozitivului utilizat, validarea acestuia și analiza cu elemente finite, rezultatele obținute și discuții.

Partea generală cuprinde patru capitole.

Primul capitol cuprinde date despre discul vertebral normal și despre degenerarea discală.

Degenerarea discului intervertebral lombar reprezintă cea mai importantă cauză de lombalgie [10]. Lombalgia reprezintă durere sau disconfort în regiunea lombară, care poate iradia sau nu la nivelul unui sau al ambelor membre inferioare fiind asociată diverselor patologii ale coloanei vertebrale. Durerea lombară este al doilea motiv de consult pentru adulți la medicul de familie după infecțiile de căi respiratorii superioare. Toate categoriile de vârstă pot fi afectate, astfel că prevalența acestei afecțiuni este în creștere. Aproximativ 70 – 80% din populația adultă va avea cel puțin un episod de lombalgie în cursul vieții, astfel că resurse financiare importante sunt alocate în fiecare an pentru diagnostic și tratament [11, 12, 13].

Discul intervertebral normal, cu rol în mobilitatea și stabilitatea coloanei vertebrale, prezintă 3 părți care diferă histologic, fiziologic și biomecanic. El este avascular, astfel că nu există posibilitatea de vindecare și regenerare dacă apar leziuni degenerative. Este alcătuit dintr-o porțiune centrală numită nucleu pulposus (NP), unde se găsesc celule (condrocite-like, celule notocordale, celule stem) într-o matrice extracelulară bogată în proteoglicani (PGs), cu rol în hidratarea discului. NP este înconjurat de un inel fibros, alcătuit din matrice extracelulară, collagen tip I către exterior și collagen tip II și condrocite către partea centrală, numit anulus fibrosus (AF). Platourile cartilaginoase terminale

(PCTs) conțin în special collagen de tip II, dar și proteoglicani. Acestea separă NP și AF de corpul vertebral, asigurând difuziunea nutrienților și a oxigenului.

Rolul mecanic al discului intervertebral depinde de compoziția sa. Astfel, nucleul pulposus este solicitat prin compresie în timpul încărcării verticale, având o presiune hidrostatică pozitivă intrinsecă, pe când anulul fibrosus se opune forțelor de tracțiune. PCTs, pe lângă rolul homeostatic, au și un rol mecanic, fixând DIV de corpurile vertebrale superior și inferior și amortizând încărcarea verticală.

Mecanismul degenerării discale, din punct de vedere biologic, începe cu scăderea și dispariția celulelor notocordale din NP, acestea coincidând cu scăderea vascularizației și deci a nutriției discale [14]. Urmează scăderea producției PGs și degradarea PGs din NP asociate cu alterarea matricei extracelulare. Deshidratarea NP și degradarea fibrelor de collagen din AF duc la scăderea numărului de celule și la schimbarea fenotipului acestora, la deformarea structurală a discului, cu scăderea înălțimii lui și la instabilitatea segmentului. Degenerarea reprezintă o cascadă de reacții chimice, crescând producția de citokine inflamatorii și de enzime catabolice. Acest proces duce la supraîncărcarea structurilor adiacente discului intervertebral [15, 16].

Modificări ale discului apar și cu înaintarea în vârstă, acestea fiind în general ireversibile. Distincția între aceste leziuni și cele determinate de degenerare rămâne încă neclară din cauza originii multifactoriale. Studiile realizate de Coventry et al încă din 1945, arată schimbările dinamice care au loc la nivelul discului de-a lungul vieții. Observațiile legate de morfologie și vârstă includ: dispariția vaselor de sânge la nivelul platourilor vertebrale, densificarea fibrelor care constituie AF, pierderea progresivă a distincției dintre NP și AF, înlocuirea NP cu fibrocartilaj, apariția de conglomerate de condrocite în partea profundă a discului, hialinizarea cartilaginoasă a platourilor vertebrale, vascularizația porțiunii posterioare a AF, apariția de fisuri la nivelul discului, extruzia în mici cantități a NP la nivelul platourilor (noduli Schmorl). Modificările care apar în condiții patologice, de exemplu în boala de disc degenerativă, includ: apariția osteofitelor, protrusia anterioară și posterioară datorită rupturii totale sau parțiale a fibrelor AF, prezența nodulilor Schmorl și a calcificărilor NP, aplatizarea discului [17, 18, 19].

Etiologia degenerării discale este multifactorială. Există factori genetici, biomecanici, locali.

Astfel, cum discul intervertebral este o structura dinamică asemănătoare cartilajului, fiind avascular, după degenerare nu există posibilitatea intrinsecă de refacere a celulelor NP.

Un alt factor important este nutriția limitată a discului, deoarece vasele care străbat platoul vertebral se oblitesc în copilărie, astfel că mecanismul principal de hrănire devine difuziunea.

Dintre factorii biomecanici, încărcarea verticală care determină forțe de compresie la nivelul DIV este un factor principal în apariția și accentuarea degenerării discale. Mărimea, repetarea, durata acestor forțe influențează producția de PGs și de collagen tip I și II și degradează PCTs prin calcifiere [20, 21].

Factorul genetic [22] a fost intens studiat, ereditatea DD putând ajunge până la 74% în cazul coloanei lombare.

Ațiunea inflamației este bine descrisă de Rannou, acesta arătând implicarea anumitor metaloproteinaze, citokine și factori de creștere în DD. Există o legătură directă între stresul mecanic și activitatea metaloproteinazelor [23].

Smith et al arată implicarea infecției cu cutibacterium acnes, bacteria cel mai frecvent detectată în cultură, prin microscopie și PCR convențională (Polymerase Chain Reaction) în patogenia bolii degenerative discale [24].

Instabilitatea segmentară a coloanei vertebrale poate favoriza apariția bolii degenerative a DIV. A fost descrisă de Kirkaldy-Willis care a clasificat-o în trei faze: disfuncție temporală, fază instabilă, stabilizare secundară [25]. În prima fază, disfuncțiile pot fi monitorizate doar prin rezonanță magnetică și vorbim de „disc deshidratat” sau „disc negru”. În a doua fază, modificările duc la scăderea înălțimii discului cu alterarea funcției elementelor care stabilizează coloana, rezultatul fiind instabilitatea. Scăderea înălțimii spațiului interdiscal este influențată de scăderea nivelului conținutului de apă și de scăderea conținutului de GAGs. În a treia fază are loc stabilizarea segmentului afectat datorită leziunilor apărute care scad mobilitatea intervertebrală.

În al doilea capitol sunt prezentate noțiuni despre biomecanica coloanei vertebrale și despre influența reciprocă dintre echilibrul sagital și discul intervertebral. Sunt prezentați principalii parametri ai echilibrului spinopelvic, și anume incidența pelviană (IP), panta sacrală (PS) și versiunea pelviană (VP), incidența pelviană fiind egală cu suma dintre panta sacrală și versiunea pelviană [26]. Degenerarea discală determină pierderea lordozei lombare cu modificarea balanței sagitale globale și cu apariția de mecanisme compensatorii pentru restabilirea echilibrului: la nivelul coloanei toracice – hipocifoza este mecanismul principal compensator, dacă mușchii sunt încă eficienți ; la nivel pelvian – retroversia pelviană, care crește stres-ul în articulațiile sacroiliace, tensiunea în ligamentele ilio-sacrale, contractarea mușchiului piriform, contractarea musculaturii spinale posterioare,

contractarea mușchilor dreپți abdominali; oricare dintre aceste elemente poate determina apariția durerii. Valoarea IP are influență în procesul de degenerare lombară, transmiterea încărcării fiind diferită. Un IP mare determină mai frecvent stenoză canalară decât un IP mic din cauza artrozei fațetare care determină scăderea diametrului canalului vertebral. Un IP scăzut poate determina stenoză canalară prin îngroșarea ligamentului galben și prin protruzie discală.

Cum consecințele sociale și economice sunt importante, un diagnostic în stadiile incipiente este de dorit. Imagistica medicală, descrisă în capitolul 3, este de bază pentru acest obiectiv, examenul RMN reprezentând gold-standard-ul în depistarea DD. RMN cantitativă poate să depisteze modificări intradiscale la nivel molecular. Pentru studiul nostru am utilizat examenul dGEMRIC, care ajută la determinarea statusului GAGs în DIV.

Ultimul capitol al părții generale este dedicat tratamentului maladiei degenerative discale. Tratamentul actual al degenerării DIV cuprinde terapii conservatoare (repaus, antiinflamatoare non-steroidiene, relaxante musculare, kinetoterapie, acupunctură, orteze lombare) și terapii invazive (infiltrații epidurale, tehnici de ablație, tehnici chirurgicale, precum fuziunea sau artroplastia). Toate aceste tratamente se adresează simptomelor clinice și nu cauzelor care au dus la afectarea discului, nu refac și nu prezervă discul.

Tehnicile regenerative ar avea intenție curativă prin repararea și regenerarea discului. Terapiile regenerative reprezintă o mare promisiune deoarece vizează cascada de degenerare care alimentează durerea discală. Aceste tratamente pot propune o reparare exogenă bazată pe terapie celulară și inginerie tisulară sau o reparare endogenă bazată pe bioterapie moleculară și terapie genică. Deși se pot observa tendințe de îmbunătățire clinică, histologică și imagistică pe termen scurt, este nevoie de studii pe scară largă și pe perioade de timp lungi pentru a vedea adevăratul potențial al noilor terapii. Astfel, pentru stadiile precoce de degenerare ar putea fi utili factorii de creștere, pentru cele moderate, terapia genică și celulară, iar pentru cele tardive, tehnicile tisulare [27, 28, 29]. Cu siguranță, pentru ameliorarea rezultatelor acestor tratamente mai ales pe termen mediu și lung, tehnicile moderne care acționează direct pe disc ar trebui aplicate numai după ce problemele metabolice și ale factorului mecanic au fost rezolvate.

Un tratament efectiv care oprește sau regenerează discul nu a fost încă stabilit. Ideal, ar trebui atinse 3 obiective : dispariția durerii nociceptive discale, restaurarea parțială sau totală a compoziției discului, încetinirea sau inversarea metabolismului catabolic intradiscal. Este importantă inițierea precoce a tratamentului, în fazele inițiale, înainte de

pierderea funcției mecanice, deoarece în acel moment apare instabilitatea segmentului.

Partea specială / contribuțiile personale debutează cu descrierea ipotezei și a obiectivelor, urmată de metodologia generală a cercetării (prezentate în debutul rezumatului). Este urmată de studiul clinic propriu-zis și de experimentul pe un model animal. Ultimul capitol este cel de concluzii și contribuții personale.

Studiul nostru clinic propune o îmbunătățire a condițiilor intradiscale, metabolice, prin acțiune pe factorul mecanic, încărcarea verticală printr-o intervenție chirurgicală. În subcapitolul « material și metodă » s-au descris selecția pacienților, tratamentul chirurgical, evaluarea clinică și evaluarea radiologică, tipul de analize statistice.

Astfel, dintr-un total de 39 de pacienți, 35 au fost operați iar în final 27 (38 de discuri intervertebrale) au fost incluși în acest studiu. Toți pacienții au suferit același tip de tratament chirurgical realizat de aceeași echipă chirurgicală specializată în chirurgia coloanei vertebrale.

Indicația pentru intervenție chirurgicală a fost instabilitatea segmentară lombară cu durere marcată, în toate cazurile din cauza bolii discului lombar mono sau multinivel. Instabilitatea a fost diagnosticată atât funcțional – purtarea unui corset lombar – cât și prin tehnici imagistice preoperatorii, cum ar fi radiografiile standard și imaginile RMN. Chirurgia a fost indicată numai dacă durerea lombară a fost rezistentă la tratamentul medicamentos și conservator corect aplicat timp de cel puțin 6 luni și pacienții au descris o reducere semnificativă a lombalgiei după purtarea continuă a unui corset lombar timp de 3 luni.

Criteriile noastre de excludere au inclus semne clinice sau radiologice de compresiune neurologică, stenoză spinală sau alte semne radiologice specifice, cum ar fi spondilolistezis (mai mare decât gradul I), fractură, infecție sau neoplasm. Criteriile de excludere au inclus, de asemenea, contraindicații pentru utilizarea substanței de contrast (gadolinium), precum și incertitudinea posibilității de urmărire postoperatorie.

Din dosarele pacienților s-au înregistrat datele care țin de vârstă, sex, indicele de masă corporală (IMC), scorul ASA (American Society of Anesthesiologists – evaluează riscul anestezic al pacientului), nivelul operat, durata urmăririi.

Toți pacienții din acest studiu au suferit o intervenție chirurgicală de fuziune posterioară a coloanei vertebrale lombare, mono sau multisegmentară, folosind un sistem de tije și șuruburi transpediculare monoaxiale (Clariance, Franța) pentru fixarea segmentului / segmentelor afectat(e). În fiecare caz a fost aplicată o forță de distracție

posterioră între șuruburile monoaxiale pe tije curbate în funcție de lordoza postoperatorie dorită. Gradul de distracție posterioră a fost determinat de înălțimea medie a discurilor sănătoase de deasupra și de dedesubtul segmentului patologic. După manevra de corecție, la osteosinteza posterolaterală a fost asociată o alogrefă liofilizată dintr-o bancă osoasă pentru a obține fuziunea segmentară.

Evaluarea clinică a pacienților s-a realizat prin folosirea scalei analogice vizuale și a indexului de dezabilitate Oswestry.

Evaluarea radiologică a urmat același protocol pentru toți pacienții, înainte și după operație. Pentru măsurarea lordozei lombare și a înălțimii spațiului intervertebral s-a folosit examenul de rezonanță magnetică pre și postoperator (în momentul realizării examenelor dGEMRIC), utilizând metodele Cobb [30], respective Dabss [31]. Folosirea imaginilor mediosagitale de RMN pentru compararea valorilor lordozei lombare și a înălțimii discale înainte și după operație a fost studiată și acceptată ca o metodă fiabilă [32, 33].

Cu până la 6 săptămâni înainte de operație și între 6 și 12 luni după operație, au fost realizate imagini de intensitate T1 în planuri sagitale cu un RMN de 1,5 Tesla (Magnetom Avanto Fit 1,5 Tesla, Siemens, Munich, Germany) cu o valoare TE / TR de 10/500 ms și imagini de intensitate T2 cu o valoare TE / TR de 100/2800 ms, cu o grosime a tranșei de 3 mm. După RMN inițial, a fost efectuată și o examinare dGEMRIC în conformitate cu următorul protocol: a fost injectat un agent de contrast pe bază de gadolinium (acid gadoteric-gadoterat meglumină-Gd-DOTA D- Dotarem®) la 0,2 mmol/kg cu o viteză de 2 ml/secundă. La 90 de minute după injectarea substanței de contrast, a fost efectuat un ultra-rapid gradient RMN (3D VIBE) (timp de repetiție - TR: 15 ms, timp de echo - TE: 2 ms, unghi de rotație: 5°-26°, FOV 230 x 230 mm, grosime secțiuni de 3 mm, rezoluție spațială: 0,6 x 0,6 mm) folosind același RMN de 1,5 Tesla. Concentrația substanței de contrast absorbite a fost determinată din valorile T1 de pe imaginile dGEMRIC preoperatorii. Procedura a fost aceeași pentru RMN-ul dGEMRIC postoperator pentru determinarea concentrației postoperatorii a substanței de contrast T1. Toate analizele imaginilor și valorilor au fost obținute cu software-ul Syngo.via (Siemens, Munich, Germany). Am calculat indicele dGEMRIC T1 care este un indicator al stării moleculare a DIV și care are o relație inversă cu conținutul GAGs din disc [33]. În timpul testelor dGEMRIC, discul intervertebral L1-L2 a fost utilizat ca disc control pentru determinarea conținutului de GAGs la nivelele operate. Am presupus că nu au existat modificări sau că au existat modificări minime ale conținutului de lichid al discului la acest nivel, deoarece primul disc lombar și împrejurimile sale nu sunt atinse în timpul operației și perioada dintre evaluările

pre- și postoperatorii a fost scurtă. Astfel, în mod normal nu există diferențe substanțiale la acest nivel înainte și după operație, dar dacă ele apar înseamnă că sunt cauzate de aparatul RMN. Un coeficient RMN a fost dezvoltat pentru a corecta valoarea postoperatorie dGEMRIC în caz de diferență importantă. Am investigat de asemenea și înălțimea discului L1-L2.

Pentru toate discurile operate, cât și pentru discurile control, pentru calculul dGEMRIC s-a realizat o identificare a secțiunilor pentru evaluarea discurilor la același nivel, și apoi o desenare a conturului discurilor respective. Pentru fiecare disc s-au selecționat și s-au analizat 7 secțiuni sagitale (1 mediosagitală, 3 parasagitale la dreapta și 3 parasagitale la stânga), calculele definitive reprezentând media obținută. Concentrația medie de gadolinu absorbită pe unitatea de suprafață, indicator al stării discului intervertebral, a fost calculată folosind valorile pre și postoperatorii T1-dGEMRIC împărțite la suprafața discului. De asemenea, am calculat și $\Delta T1$ - dGEMRIC/cm² ce reprezintă un indicator al stării moleculare a discului intervertebral [4].

Dintre rezultatele studiului menționăm :

- dintr-un total de 39 de pacienți incluși în studiu, 35 au fost operați în perioada 2017-2022. Dintre aceștia, 4 au avut dosare incomplete, 2 nu au realizat examenul Dgemric de control postoperator (1 pacient pierdut din urmărire, 1 pacient cu importante comorbidități) și 2 au prezentat complicații postoperatorii (1 caz de infecție, 1 caz cu degradarea montajului determinată de o osteoporoză importantă). Astfel, am analizat 38 de discuri intervertebrale ale celor 27 de pacienți rămași, dintre care 17 au avut o boală monosegmentară, iar 10 au avut o boală multisegmentară (9 pacienți două niveluri, 1 pacient trei niveluri)
- repartiția pe sexe a evidențiat participarea a 16 femei și 11 bărbați
- vârsta medie a fost de 50,77 de ani
- timpul mediu de urmărire a fost de 28,74 de luni
- au predominat cazurile supraponderale și cu obezitate clasa I (77,8% dintre pacienți)
- au predominat scorurile II și III ASA la 77,8% dintre pacienți
- scorul mediu preoperator al durerii lombare a fost de 8,33 și a scăzut la 1,7 după intervenția chirurgicală ; această îmbunătățire a fost considerată semnificativă ($p < 0,01$)
- scorul ODI înainte de intervenția chirurgicală a fost de 53,48%, iar postoperator a scăzut la 18,44% ; îmbunătățirea a fost de asemenea semnificativă statistic ($p < 0,01$)
- lordoza lombară nu s-a schimbat semnificativ postoperator (preoperator, medie 46,81°; postoperator 47,38°) ($p = 0,174$)
- înălțimea DIV a crescut cu o medie de 1,71 mm datorită distracției posterioare (de la

7,9mm la 9,6mm) ; această modificare a fost considerată semnificativă statistic ($p < 0,01$)

- examen dGEMRIC : acumulare medie de 410,08 unități/cm² de gadolinu preoperator, în timp ce o acumulare semnificativ mai mică, 272,45 unități/cm² de gadolinu a fost detectată postoperator; valoarea medie a $\Delta T1$ a fost de 137,63 unități/cm² de gadolinu, diferență semnificativă statistic
- pentru DIV L1-L2, valoarea medie a dDEMERIC a fost de 417,19 unități/cm² înainte și de 403,90 unități/cm² (SD :153,8) după operație ($p = 0,701$), cu un indice mediu de 1,03 ; înălțimea acestui disc a rămas neschimbată

Discuții

Majoritatea specialiștilor coloanei lombare sunt de acord că instabilitatea lombară se bazează pe degenerarea DIV și este considerată unul dintre factorii majori care declanșează durerile lombare. După eșecul tratamentului conservator, operația de artrodeză spinală prin fixare transpediculară posterioară suplimentată de fuziunea ventrală a corpurilor vertebrale este operația frecvent realizată. Fuziunea ventrală implică invariabil sacrificarea discului intervertebral.

În studiul nostru, după operație, toți pacienții au prezentat o îmbunătățire importantă din punct de vedere clinic, atât scorul durerii cât și cel al disabilității susținând acest aspect. Tehnica chirurgicală include distracția posterioară pe tije curbate utilizând șuruburi monoaxiale transpediculare. Cu toate acestea, distracția posterioară nu este frecvent folosită în practica chirurgicală, deoarece este considerată principala cauză a scăderii lordozei lombare și a dezechilibrului sagital. Această "axiomă" chirurgicală s-a bazat pe utilizarea instrumentației Harrington, în care distracția posterioară pe o tijă dreaptă a dus la sindromul "spatelui plat" [34]. Cu toate acestea, instrumentația 3D cu tijele curbate și șuruburile monoaxiale au schimbat fundamental șansa de menținere a lordozei. Cum axa șuruburilor monoaxiale este constantă, distracția dintre șuruburi pe tija lordotică se transmite și corpurilor vertebrale. Am obținut acest rezultat în cazurile noastre, lordoza lombară a fost menținută în ciuda distracției posterioare, diferența fiind de numai 0,57°. Datorită distracției posterioare, s-a obținut o creștere semnificativă a înălțimii DIV, în medie de 1,71 mm.

Cu toate acestea, înălțimea discului L1-L2 a rămas neschimbată, iar absorbția gadoliniului nu s-a schimbat semnificativ, astfel încât credem că acest segment poate fi utilizat ca nivel control în studiul nostru.

Concluzia noastră este că modificările pre- și postoperatorii din segmentul operat,

evaluate prin examinarea RMN dGEMRIC sunt legate de modificarea cantitativă a GAGs. În opinia noastră, fuziunea intercorporală după sacrificarea DIV-urilor este o intervenție care modifică semnificativ biomecanica normală a coloanei vertebrale. Considerăm că, în ciuda modificărilor degenerative, DIV joacă un rol esențial în menținerea biomecanicii coloanei vertebrale. Din acest motiv, am încercat întotdeauna să păstrăm DIV, deoarece, în ciuda fuziuni posterioare, există întotdeauna câteva grade de mișcare reziduală de flexie-extensie în segmentul fuzionat [35].

Puține țesuturi umane sunt legate funcțional de compoziția matricei lor extracelulare, așa cum sunt DIV. Conținutul GAGs din matricea extracelulară este responsabil pentru conținutul de apă al nucleului pulpos, care determină grosimea DIV. Hiperpresiunea continuă crește catabolismul, provocând pierderea GAGs însoțită de deshidratarea NP și de degenerarea DIV. În studiul nostru un RMN de control realizat după distracție posterioară în timpul fuziunilor lombare a arătat o creștere a conținutului de apă al DIV ca o consecință a creșterii cantității de GAGs, așa cum este susținut de studiile dGEMRIC. Astfel, scăderea concentrației de gadolinu este un efect direct al creșterii apreciabile a conținutului de GAGs. Acest lucru apare prin distracția intervertebrală posterioară care scade presiunea asupra discului. Pe baza acestor rezultate, găsim de cuviință că pierderea GAGs a DIV poate fi oprită prin reducerea presiunii asupra lor. De asemenea, acumularea de gadolinu în discurile L1-L2 pre și postop nu s-a modificat semnificativ (coeficient de acumulare apropiat de 1,03), ceea ce justifică teoria noastră conform căreia acest disc poate fi folosit ca un control pentru nivelele operate. După părerea noastră, creșterea cantității GAGs și a conținutului de apă în NP este un semn al capacității regenerative a DIV. Tehnica noastră chirurgicală a îmbunătățit mediul și metabolismul discului. Rezultatele noastre bune ne fac să sperăm într-o inversare a metabolismului catabolic într-unul anabolic, cu o producție crescută de GAGs, care face parte dintr-un posibil proces de regenerare. Credem că acest lucru este benefic pentru ca noile terapii să obțină rezultate de succes. Asocierea acestor tratamente poate avea un efect sinergic asupra regenerării discului [36].

Tendința actuală în tratamentul chirurgical al instabilității lombare este artrodeza. Abordarea noastră este diferită și constă în conservarea discului intervertebral și în promovarea regenerării acestuia. Prin efectuarea unei distracții intervertebrale posterioare, reducem supraîncărcarea și presiunea hidrostatică din disc.

În penultimul capitol se prezintă un studiu experimental pe model animal cu scopul de a analiza modificările discului intervertebral lombar după compresiune – distracție.

Obiectivul acestui studiu experimental este să evalueze apariția modificărilor specifice degenerării DIV lombar prin implantarea chirurgicală a unui dispozitiv de compresiune intervertebrală. Discul degenerat este supus apoi pentru o anumită perioadă de timp unui proces de distracție prin utilizarea unui dispozitiv specific. Modificările discale apărute la sfârșitul fiecărei perioade sunt analizate histologic.

O etapă importantă este alegerea unui model animal relevant, aceasta variind în funcție de obiectivele cercetării. Însă, și prin această metodă putem doar să ne apropiem de elementele caracteristice umane. În cazul nostru, trebuie găsit un model animal la care discul intervertebral să se asemeze din punct de vedere histologic și fiziologic cu cel uman, iar procesul degenerării să urmeze în general aceleași etape. O diferență importantă în compararea fiziopatologiei și procesului de degenerare discală umană cu modelul animal este lipsa la cel din urmă a solicitării verticale a DIV, omul fiind o ființă bipedă. Din acest punct de vedere, DIV al niciunui model animal nu se aseamănă din toate punctele de vedere cu cel uman, diferențele fiind acceptate și dacă este necesar luate în considerare în funcție de scopul experimentului. Nu în ultimul rând, costurile legate de cumpărarea, hrănirea și îngrijirea animalului nu sunt de neglijat.

Dintre modelele animale disponibile, modelul iepure este larg acceptat pentru studierea discului intervertebral, dar servește și ca model pentru studierea imunologiei umane, a patologiei diverselor boli, a răspunsului la diverse infecții [37]. Există asemănări dar și diferențe ale DIV între acest model și om. Este utilizat în analiza fiziopatologiei și a modificărilor morfologice, radiologice, histologice și biochimice ale discurilor intervertebrale lombare degenerate, dar și în găsirea și validarea de noi tratamente, ca de exemplu noile terapii de regenerare.

După căutarea în bazele de date recunoscute, s-a făcut o analiză a studiilor din literatura de specialitate care au arătat utilizarea frecventă a modelului iepure în patologia coloanei vertebrale, respectiv a discului intervertebral. Degenerarea discului se poate realiza prin metode diferite, dar frecvent s-a obținut printr-o compresiune a DIV prin diverse dispozitive externe, care determină o creștere a presiunii în interiorul NP și a tensiunii AF, cu afectarea funcției și a fenotipului celular. O analiză a discului degenerat supus distracției intervertebrale a fost efectuată numai la animale. Există deja studii experimentale care au demonstrat prin analize biochimice și imunohistochimice că distracția posterioară poate promova regenerarea discului. Mecanismul de bază ar fi legat de o scădere a presiunii hidrostatice determinată de diminuarea sarcinii de încărcare. În aceleași studii, imagistica prin rezonanță magnetică a arătat o modificare a semnalului

RMN în secvența T2 [38, 39].

Criteriile de includere din subcapitolul « Material și metodă » au fost: iepure sănătos în vârstă de 5 - 6 luni, rasa neozeelandez, cu o greutate de aproximativ 3-3,5kg. Această rasă este foarte utilizată în studiile experimentale din literatura de specialitate.

S-au elaborat un protocol al studiului, un protocol anestezic, chirurgical și de îngrijire postoperatorie. Protocolul chirurgical a constat în efectuarea unei proceduri chirurgicale posterioare la nivelul coloanei lombare sub anestezie intramusculară sau generală. S-au efectuat examene RMN coloană lombară care au certificat lipsa leziunilor discale (grad I Pfirrmann), radiografii preoperatorii în două incidențe, față și profil, pentru identificarea și marcarea nivelului L4 – L5. Un dispozitiv extern a fost utilizat pentru a stimula degenerarea discului prin compresiune de 200 N timp de 28 de zile și, după această perioadă, regenerarea discului prin distracție de 120 N timp de încă 28 de zile. S-a folosit un dispozitiv extern fixat prin pini de titan (lungime 70 mm, diametru 5,5 mm) atașați la două broșe Kirschner de 1,5 mm cu direcție orizontală trecute prin corpurile vertebrale L4, respectiv L5. După operație, animalele au fost îngrijite la biobaza Facultății de Medicină Veterinară, fără nicio restricție. Toate complicațiile au fost înregistrate, apariția lor excluzând animalul din studiu.

Înainte de începerea experimentului propriu-zis pe modelul iepure am realizat un studiu anatomic teoretic și practic pe o carcasă de iepure în vederea alegerii tipului de abord chirurgical. Am pus în evidență planurile musculare, caracteristicile vertebrei tip (prin disecție), mănunchiurile vasculo-nervoase principale din regiunea lombară (teoretic).

O altă etapă a acestui studiu a fost reprezentată de construirea dispozitivelor necesare compresiunii și distracției. Dezvoltarea dispozitivului de compresiune și distracție s-a făcut în mai multe etape, pornind de la un studiu publicat de Kroeber et al [38]. Am ales fabricarea dispozitivelor folosind o imprimantă 3D, materialul utilizat fiind filamentul eSUN PLA+. Aceasta a adus două mari beneficii: costul mai redus și greutatea mai mică a dispozitivului. Apoi s-a efectuat un calculul numeric de rezistență al dispozitivelor de compresiune și distracție realizat cu ajutorul metodei elementelor finite. Pentru determinarea stării de tensiune și de deformare din aceste dispozitive au fost utilizate programe de tip FEA (Finite Element Analysis). Rezultatul acestui calcul a confirmat că stările de tensiune și de deformare obținute în toate variantele nu depășesc rezistențele admise ale materialelor utilizate la construcția dispozitivelor. Metoda elementelor finite ne-a ajutat să îmbunătățim dispozitivele, acestea devenind mai competitive din punct de vedere funcțional. Cele două dispozitive au fost validate cu ajutorul a două aparate diferite

care utilizează celule de forță. Astfel, am calculat pierderea de forță care apare între cea aplicată dispozitivului și cea transmisă DIV, aceasta fiind de aproximativ 65%. Această forță rămâne constantă pe perioada aplicării.

Rezultatele obținute de la analiza histologică a DIV normale (2 iepuri care nu s-au mai trezit după anestezie) au fost comparate cu DIV de la 3 iepuri operați care au trăit mai mult de o săptămână și la care s-a montat dispozitivul de compresiune, unul nefiind pus în tensiune, fiind considerat ca martor (doi au decedat a 9-a zi, iar unul a 10-a zi). Discul de la ultimul iepure martor nu a prezentat diferențe față de DIV normale, concluzia fiind că prezența dispozitivului nu determină modificări la acest nivel. Din contră, la ceilalți 2 iepuri, s-au pus în evidență leziuni de degenerare discală, precum lamelele de colagen ale anulus fibros distorsionate, cu pierderea paralelismului, cu fragmentarea și bifurcația lor. NP a devenit neomogen, cu grupuri de condrocite.

Concluziile obținute pentru acest studiu longitudinal descriptiv monocentric cu o durată de 10 zile efectuat la iepuri în vederea provocării degenerării discale sunt:

- modelul animal iepure este un model mijlociu relevant în studiul fiziopatologiei coloanei vertebrale, și implică a discului intervertebral.
- este un model foarte sensibil, pentru îmbunătățirea rezultatelor fiind necesare protocoale clare, îmbunătățite anestezice, operatorii și postoperatorii.
- printr-un proces de compresiune a discului intervertebral cu ajutorul unui dispozitiv extern, am putut evidenția degenerarea folosind analiza histologică.

Concluzii și contribuții personale

Distincția dintre modificările discale legate de vârstă și cele determinate de boala de degenerare rămâne încă neclară din cauza originii multifactoriale a leziunilor. Degenerarea discului este strâns legată clinic de prezența lombalgiei și biomecanic de prezența forței de compresiune verticală, care determină creșterea presiunii hidrostatice asociată cu alterarea nutriției discului și cu creșterea producției de citokine inflamatorii și de enzime catabolice. Aceste reacții determină scăderea PGs, alterarea matricei extracelulare și a AF, deshidratarea DIV, scăderea numărului de celule și sunt urmate de alterări morfologice cu pierderea progresivă a înălțimii discului și cu deformarea acestuia, apărând astfel instabilitatea segmentului vertebral și supraîncărcarea structurilor adiacente discului intervertebral. Dezvoltarea instabilității segmentare vertebrale întreține ulterior un

cerc vicios.

Tratamentul este unul patogenic și nu etiologic, se adresează simptomelor clinice și nu cauzelor care au dus la afectarea discului, nu refac și nu prezervă discul. Astfel, tratamentele contemporane pentru durerile de spate discogene rămân în mare parte suboptimale. Tratamentul actual al degenerării discului intervertebral presupune terapii conservatoare și terapii invazive ca fuziunea sau artroplastia, tehnici care sacrifică discul intervertebral.

Scopul tehnicilor regenerative este repararea și regenerarea discului, intenția fiind curativă. Totuși, este necesar să se selecteze DIV degenerate în care ar fi indicată terapia reparatorie. Printre condiții ar fi ca acestea să fie cauza lombalgiei și să prezinte un grad de degenerare Pfirrmann scăzut. Este foarte probabil ca această terapie să nu-și atingă scopul în cazul unei degenerescențe avansate. Astfel, tipul de terapie regenerativă folosit ar fi în funcție de stadiul degenerării: în stadiul precoce se poate propune o terapie cu factori de creștere, în stadiul intermediar, o terapie celulară sau genică, iar în stadiul avansat, o inginerie tisulară. De exemplu, în cazul unei alterări a NP, dar cu un AF și PTV normale, s-ar putea indica înlocuirea NP cu un substitut hibrid care combină biomateriale și tratamentul regenerativ. Raportarea reacțiilor adverse este necesară având în vedere utilizarea ulterioară în tratamentul patologiei umane.

În concluzie, un tratament eficient care să poată opri sau chiar inversa procesul degenerării discale care ar presupune dispariția durerii, refacerea parțială sau totală a compoziției discului prin inversarea metabolismului catabolic intradiscal, este încă în studiu.

Posibilitatea de conservare / regenerare a discului intervertebral, deci de îmbunătățire a mediului receptor, cu păstrarea proprietăților biomecanice ale coloanei lombare prin distracție posterioară reprezintă o metodă importantă pentru obținerea unui rezultat favorabil în ceea ce privește noile terapii.

În literatura de specialitate, distracția nu reprezintă un tratament al degenerării discurilor intervertebrale, tratamentul clasic fiind artrodeza sau artroplastia. Nu am găsit studii de specialitate care să analizeze acest aspect. Există studii pe animale prezentate în această lucrare, care, după obținerea degenerării discului intervertebral, analizează comportamentul său după aplicarea unei distracții intervertebrale. Analizele calitative și cantitative RMN, histologice și histochimice evidențiază o îmbunătățire a metabolismului celular, cu o creștere a cantității de GAGs, ceea ce dovedește regenerarea discului.

Prin urmare, studiul nostru a arătat că reducerea presiunii verticale asupra discurilor

intervertebrale influențează pozitiv metabolismul acestora. Creșterea înălțimii discului prin distracție posterioară, fără a modifica lordoza, determină o creștere a cantității de glicozaminoglicani, creștere indicată de scăderea legării agentului de contrast în analiza dGEMRIC. Creșterea cantității de glicozaminoglicani din nucleul pulpos, precum și creșterea conținutului de apă sunt semne ale capacității discurilor intervertebrale de a se regenera. Rezultatele sugerează că prin reducerea / eliminarea sarcinii axiale și a presiunii asupra discurilor prin fuziune posterioară combinată cu o ușoară distracție, se obține o hidratare a DIV, dar și o creștere a concentrației de proteoglicani datorită reactivării metabolismului celular. Deci nu doar se poate opri degenerarea, dar se poate iniția și un proces de regenerare a discului, deci o optimizare a mediului local. Scopul pe termen lung ar fi de a realiza o distracție și o fixare posterioară temporară, dacă este posibil prin abord miniinvasiv, până la obținerea îmbunătățirii metabolismului discului intervertebral, după care instrumentația posterioară ar putea fi îndepărtată. Credem că obținerea unor rezultate bune în tratamentul degenerării discului prin terapii inovatoare cu celule, gene sau țesuturi este, de asemenea, legată de un mediu discal receptiv, care ar putea fi obținut cu tehnica descrisă.

Un alt beneficiu al acestui studiu este utilizarea dGEMRIC, care este o metodă neinvazivă, pentru evaluarea stării discurilor intervertebrale. Aceasta poate fi propusă pentru diagnosticarea precoce a degenerării discului, dar și pentru a urmări rezultatele tratamentelor aplicate.

Dintre limitările studiului clinic, putem nota: numărul mic de cazuri, perioada scurtă de urmărire și absența unei analize neinvazive a stării discului (de exemplu, dGEMRIC) după cel puțin doi ani de la tratamentul chirurgical. Desigur, este de dorit un studiu multicentric cu un număr satisfăcător de cazuri și cu o durată mare de urmărire.

În ceea ce privește experimentul pe animale, este clar că o îmbunătățire a tuturor etapelor legate de operație și anestezie, cât și de îngrijire postchirurgicală, ar duce cu siguranță la rezultate concludente care ar susține în plus importanța distracției posterioare.

Bibliografie

1. Dinh Qui Du P, Arendt C, Jesperesen SM, Illés TS. Intervertebral Disc Changes after Vertebral Distraction Performed During Posterolateral Spine Fusion for Lumbar Segmental Instability. *Spine Research*. vol 2, no.1:15 DOI:10.21767/2471-8173.100015; 2016
2. Silagi ES, Shapir IM, Risbund MV. Glycosaminoglycan synthesis in the nucleus pulposus: Dysregulation and the pathogenesis of disc degeneration. *Matrix Biol*. 71-72:368-379; 2018
3. Vaga S, Raimondi MT, Caiani E, Costa F, Giordano C, Perona F, Zerbi A: Quantitative assessment of intervertebral disc glycosaminoglycan distribution by gadolinium-enhanced MRI in orthopedic patients. *Magnetic Resonance in Medicine*. 59:85-95; 2008
4. Vaga S, Brayda-Bruno M, Perona F, Raimondi MT, Petrucci M, Grava G, Costa F, Caiani EG, Lamartina C. Molecular MR imaging for the evaluation of the effect of dynamic stabilization on lumbar intervertebral discs. *Eur Spin J*. 18(Suppl 1):40-48; 2009
5. Schiopu D, Devriendt A, Illes T. Degeneration of the intervertebral disc and its diagnostic approach – the possibilities offered by quantitative MRI. *Orv Hetil*. 165(32): 1227–1236; 2024
6. Ronga M, Angeretti G, Ferraro S, De Falco G, Genovese EA, Cherubino P. Imaging of articular cartilage: current concepts. *Joints*. 2(3):137-140; 2014
7. Burstein D, Velyvis J, Scott KT, Stock KW, Kim YJ, Jaramillo D, Boutin RD, Gray ML. Protocol issues for delayed Gd (DTPA) (2-) - enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med*. 45(1):36-41; 2001
8. Schleich C, Miese F, Muller-Lutz A, Boos J, Aissa J, Nasca A, Zaucke F, Bostelmann T, Schimmoller L, Bittersohl B, Steiger HJ, Antoch G, Bostelmann R. Value of delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of cartilage for the pre-operative assessment of cervical intervertebral discs. *J Orthop Res*. 35(8):1824-1830; 2017
9. Bron EE, Van Tiel J, Smit H, Poot DHJ, Niessen WJ, Krestin GP, Weinans H, Oei EHG, Kotek Gyula, Klein S. Image registration improves human knee cartilage T1 mapping with delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC). *Eur Radiol*. 23(1):246-252; 2013
10. De Schepper EI, Damen J, Van Meurs JB, Ginai AZ, Bierma-Zeinstra SM. The association between lumbar disc degeneration and low back pain: the influence of age, gender and individual radiographic features. *Spina* 35:531-536; 2010
11. Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, Van Zundert J, Cohen SP. Low back pain.

Lancet. Jul 3;398(10294):78–92; 2021

12. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, Williams G, Smith E, Vos T, Barendregt J, Murray C, Burstein R, Buchbinder R. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 73(6):968-974; 2014

13. Docking RE, Fleming J, Brayne C, Zhao J, Macfarlane GJ, Jones GT. Epidemiology of back pain in older adults: prevalence and risk factors for back pain onset. *Rheumatology.* 50(9):1645-1653; 2011

14. Smith LJ, Nerurkar NL, Choi KS, Harfe BD, Elliott DM. Degeneration and regeneration of the intervertebral disc: lessons from development. *Dis Model Mech.* 4(1):31-41; 2011

15. Silagi ES, Shapiro IM, Risbud MV. Glycosaminoglycan synthesis in the nucleus pulposus: Dysregulation and the pathogenesis of disc degeneration. *Matrix Biology.* 71-72:368-379; 2018

16. Kirnaz S, Capadona C, Wong T, Goldberg JL, Medary B, Sommer F, McGrath LB Jr, Härtl R. Fundamentals of Intervertebral Disc Degeneration. *World Neurosurg.* Jan; 157:264-273. doi: 10.1016/j.wneu.2021.09.066. PMID: 34929784; 2022

17. Coventry MB, Ghormley RK, Kernohan JW. The intervertebral disc: its microscopic anatomy and pathology. Part II: Changes in the intervertebral disc concomitant with age. *J Bone Joint Surg Am.* 27:233-247; 1945

18. Da Silva Baptista J, Bragança de Vasconcellos Fontes R, Liberti E: Aging and degeneration of the intervertebral disc: review of the basic science. *Coluna/Columna.* 14(2):144-148; 2015

19. Zehra U, Noel-Barker N, Marshall J, Adams MA, Dolan P. Associations Between Intervertebral Disc Degeneration Grading Schemes and Measures of Disc Function. *J Orthop Res.* 37(9):1946-1955; 2019

20. Rannou F, Corvol M, Revel M, Poiraudau S. Dégénérescence discale et hernie discale : rôle des contraintes mécaniques. *Revue du rhumatisme (french edition).* 68 :908–912; 2001

21. Hutton CW, Elmer WA, Hyon S, Toribatake Y, Tomika K, et al. The effect of hydrostatic pressure on intervertebral disc metabolism. *Spine.* 24:1507-1515; 1999

22. Mayer JE, Iatridis JC, Chan D, Qureshi SA, Gottesman O, Hecht AC. Genetic polymorphisms associated with intervertebral disc degeneration. *Spine J.* 13:299-317; 2013

23. Rannou F, Mayoux-Benhamou MA, Poiraudau S, Revel M. Disque intervertebral et

structures voisins de la colonne lombaire ; anatomie, biologie, physiologie et biomecanique. Enc Med Chirg App Locom. 15-480-A-10; 2004

24. Smith IG, Danckert NP, Freidin MB, Wells P et al. Evidence for infection in intervertebral disc degeneration: a systematic review. *European Spine Journal*. 31:414-430; 2022

25. Kirkaldy-Willis WH, Farfan HF. Instability of the lumbar spine. *Clin Orthop Relat Res*. 165:110-123; 1982

26. Schwab F, Lafage V, Patel A, Farcy JP. Sagittal plane considerations and the pelvis in the adult patient. *Spine (Phila Pa 1976)*. 34:1828-1833; 2009

27. 191. Sakai D, Schol J. Cell therapy for intervertebral disc repair: Clinical perspective. *J Orthop Transl*. 9:8–18; 2017

28. Monfett M, Harrison J, Boachie-Adjei K, Lutz G. Intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections for discogenic low back pain: an update. *Int Orthop*. 40(6):1321-1328; 2016

29. Sampara P, Banala RR, Vemuri SK, Av GR, Gpv S. Understanding the molecular biology of intervertebral disc degeneration and potential gene therapy strategies for regeneration: A review. *Gene Ther*. 25:67–82; 2018

30. Cobb JR. Outline for the study of scoliosis: Instructional Course Lectures. Vol 5. Ann Arbor: The American Academy of orthopaedic Surgeons. 261-275; 1948

31. Dabbs VM, Dabbs LG. Correlation between disc height narrowing and low-back pain. *Spine*. 15:1366-9. doi: 10.1097/00007632-199012000-00026; 1990

31. Benditz A, Boluki D, Weber M, Zeman F, Grifka J, Vollner F. Comparison of lumbar lordosis in lateral radiographs in standing position with supine MR Imaging in consideration of the sacral slope. *Fortschr Rontgenstr*. 189:233-239; 2017

32. Guellil N, Argawal N, Krieghoff M, Kaden I, Hohaus C, Meisel HJ, Schenk P. Novel methods to measure height and volume in healthy and degenerated lumbar discs in MRIs: a reliability assessment study. *Diagnostics*. 12, 1437; 2022

33. Vaga S, Raimondi MT, Caiani E, Costa F, Giordano C, Perona F, Zerbi A: Quantitative assessment of intervertebral disc glycosaminoglycan distribution by gadolinium-enhanced MRI in orthopedic patients. *Magnetic Resonance in Medicine*. 59:85-95; 2008

34. Potter BK, Lenke LG, Kuklo TR. Prevention and management of iatrogenic flatback deformity. *Journal of Bone and Joint Surgery American volume*. 86:1793-1808; 2004

35. Bono ChM, Bawa M, White KK, Mahar A, Vives M, Kauffman Ch, Garfin SR. Residual sagittal motion after lumbar fusion: a finite element analysis with implications on

- radiographic flexion-extension criteria. *Spine (Phila Pa 1976)*. Feb 15;32(4):417-22; 2007
36. Hee HT, Ismail HD, Lim CT, Goh JCH, Wong HK. Effects of implantation of bone marrow mesenchymal stem cells, disc distraction and combined therapy on reversing degeneration of the intervertebral disc. *Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 92:726-736; 2010
37. Esteves PJ, Abrantes J, Baldauf HM, BenMohamed L, Chen Y, Christensen N, Gonzalez-Gallego J, et al. The wide utility of rabbits as models of human diseases. *Exp Mol Med*. 50(5):1–10. doi.org/10.1038/s12276-018-0094-1; 2018
38. Kroeber M, Unglaub F, Guehring T, Nerlich A, Hadi T, Lotz J, Carstens C. Effects of controlled dynamic disc distraction on degenerated intervertebral discs: an in vivo study on the rabbit lumbar spine model. *Spine (Phila Pa 1976)*. 30(2):181-187; 2005
39. Guehring T, Omlor GW, Lorenz H, Engelleiter K, Richter W, Carstens C, Kroeber M. Disc distraction shows evidence of regenerative potential in degenerated intervertebral discs as evaluated by protein expression, magnetic resonance imaging, and messenger ribonucleic acid expression analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 31(15):1658-1665 ; 2006

Lista cu lucrări științifice publicate

Schiopu D, Devriendt A, Reynders P, Illés ST. Is there a chance for regeneration of intervertebral discs? A preliminary study. *Orvosi Hetilap*. 2022; 163(20): 789–796. DOI:<https://doi.org/10.1556/650.2022.32462>

Dragos SCHIOPU, Arnaud DEVRIENDT, Clara Van VYVE, Oana SCHIOPU, Dinu ANTONESCU, Tamás S. ILLÉS. Promoting Regeneration in Degenerative Disc Disease. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*. 2024; 19(2): 342-349. <https://doi.org/10.26574/maedica.2024.19.2.342>

Schiopu D, Devriendt A, Illés S. T. Degeneration of the intervertebral disc and its diagnostic approach – the possibilities offered by quantitative MRI. *Orvosi Hetilap*. 2024; 165(32): 1227–1236. DOI: 10.1556/650.2024.33097