

Servikal Dar Kanalda Güncel Tanımlamalar Current Definitions of Cervical Spondylosis

ÖZ

Dejeneratif servikal miyelopati terimi, servikal spondilolitik miyelopati, servikal spondiloz, dejeneratif servikal disk hastalığı ve posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu gibi genellikle yaşa bağlı görülme sıklığı artan, çoğu zaman birkaçının bir arada olduğu klinik tablonun yakın zamanda türetilmiş ve güncel literatürde kabul görmüş adıdır. Bu patolojilerin tümü, servikal omuriliğin kronik dönemde sıkışmasına neden olarak birden fazla fizyopatolojik mekanizma ile el becerisinde azalma, yürüme bozukluğu, genitoüriner ve duyu-motor bozuklukların görüldüğü bir tabloya neden olur. Tanısında ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile beraber özellikle manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve elektrofizyolojik çalışmalar kullanılır. Radyolojik veriler ile beraber nörolojik durum farklı sınıflamalar ile belirlenip cerrahi veya cerrahi dışı tedavi seçenekleri belirlenir. Orta ve ağır şiddetli hastalar için cerrahi tedavi önerilmekte iken, hafif şiddette hastalar yakın takip ve konservatif tedavi adaydır. Erken teşhis kalıcı nöral kayıpların önüne geçmek için önemlidir. Bu yazıda dejeneratif servikal miyelopatiye ilişkin güncel tanımlamalara, fizyopatolojik analize, radyolojik verilere, güncel sınıflamalara ve klinik bulgulara değinilecektir.

Anahtar Sözcükler: Servikal spondilolitik miyelopati, Disk hastalığı, Kompresif miyelopati

ABSTRACT

The term degenerative cervical myelopathy is a recently derived and accepted name in the current literature for cervical spondylotic myelopathy, cervical spondylosis, degenerative cervical disc disease and ossification of the posterior longitudinal ligament. All of these pathologies cause chronic compression of the cervical spinal cord with multiple physiopathological mechanisms leading to a picture of decreased dexterity, gait disturbance, genitourinary and sensory-motor disorders. Detailed anamnesis and physical examination, especially magnetic resonance imaging, computed tomography and electrophysiologic studies are used in the diagnosis. Together with radiologic data, the neurologic status is determined by different classifications and surgical or non-surgical treatment options are determined. While surgical treatment is recommended for moderate and severe patients, mild patients are candidates for close follow-up and conservative treatment. Early diagnosis is important to prevent permanent neural loss. In this article, current definitions of degenerative cervical myelopathy, physiopathological analysis, radiologic data, current classifications and clinical findings will be discussed.

Keywords: Cervical spondylotic myelopathy, Disc disease, Compressive myelopathy

SERVİKAL DAR KANALDA İSİMLENDİRME

Servikal dar kanalda dejenerasyon sürecini temel alan ve darlığa neden olan anatomik yapılar ile ilgili adlandırmalar yanında patofizyolojik süreç, klinik bulgular gibi veriler temelinde tanımlamalar kullanılmaktadır. Servikal spondilolitik miyelopati, dejeneratif spondiloz, posterior longitudinal ligaman kalsifikasyonu ve dejeneratif servikal diskin de aralarında olduğu 11 isimlendirmenin olması karşılıklı ve veri ana-

lizinde zorluğa neden olduğundan AO Spine çalışma grubu güncel olarak “dejeneratif servikal miyelopati” (DSM) terimi üzerinde uzlaşmıştır (11).

Servikal dar kanal, etiyolojiden bağımsız şekilde servikal omuriliğin kemik kanal içerisinde sıkışması olarak tanımlanabilir. DSM ise servikal omurgada dejeneratif değişiklikler nedeni ile omuriliğin sıkışması ve bunun sonucu yapısal ve fonksiyonel olarak bozulduğu klinik tablodur. Başlıca, servi-

kal vertebra faset eklemlerinin osteoartritik dejenerasyonu, posterior longitudinal ile flavum ligamentlerinin hipertrofisi ile kalsifikasyonu, intervertebral disk dokusunun dejenerasyonu ile omuriliğe basısı patolojilerinin bir veya birkaçının kombinasyonu şeklinde ortaya çıkar. Radyolojik olarak saptanmış miyelopatinin her zaman klinik bulgu vermeyebileceği gibi radyolojik miyelopati saptanmadan da klinik bulgular oluşabileceği unutulmamalıdır.

DSM patolojisine ilişkin farklı terminolojileri ortadan kaldırmak, tanı ve tedavi süreçlerini standardize etmek ve araştırmaların daha verimli bir şekilde sentezlenmesini sağlamak amacıyla, DSM araştırmaları için temel bir dizi sonuç ve veri ögesi tanımlamak üzere AO SPINE çatısı altında RE-CODE DSM grubu kurulmuştur (12).

Epidemiyoloji

DSM, dünya çapında omurilik basısı sonucu işlev bozukluğunun en yaygın dejeneratif, travmatik olmayan ve ilerleyici şekli olarak bildirilmektedir (64). Terminolojideki farklılıklar nedeniyle, DSM kesin insidansını ve prevalansını belirlemek zordur. Kuzey Amerika'da, yayınlanan yıllık insidans 1 milyonda 41 ve prevalans 1 milyonda 605'tir (39). Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 15.000 ila 20.000 kişi dejeneratif servikal miyelopati tedavisi için hastaneye yatırılmakta ve bunun maliyeti birkaç yüz milyon doları bulmaktadır (43). Ortalama başvuru yaşı 64, erkek/kadın oranı 3 ve en sık tutulum seviyeleri sırası ile C5-C6, C6-C7 ve C4-C5 olarak bildirilmiştir (55). Servikal dejenerasyonun radyografik kanıtlarına sahip asemptomatik bireylerin yüksek prevalansı gerçek insidans saptama konusunda zorluk teşkil etmekte ve kapsamlı bir klinik öykü ve fizik muayenenin önemini desteklemektedir. Birçok çalışma, 40 yaşın üzerindeki hastaların ortalama %50 ila %60'ında disk dejenerasyonu, %20'sinde foraminal stenoz ve %10'undan fazlasında klinik olarak anlamlı kök veya kord basısı olduğunu göstermiştir. 70 yaşın üzerindeki erkeklerin %95'inde ve kadınların %70'inde radyolojik olarak dejeneratif servikal vertebra bildirilmiştir (55).

Patofizyoloji

DSM'nin kesin patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır, ancak altta yatan nedenin multifaktöryel olduğu ve genetik ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimi içerdiği düşünülmektedir. Servikal omurga dejenerasyonunun fizyopatolojisinde temel olarak statik ve dinamik süreçler yer almaktadır (3).

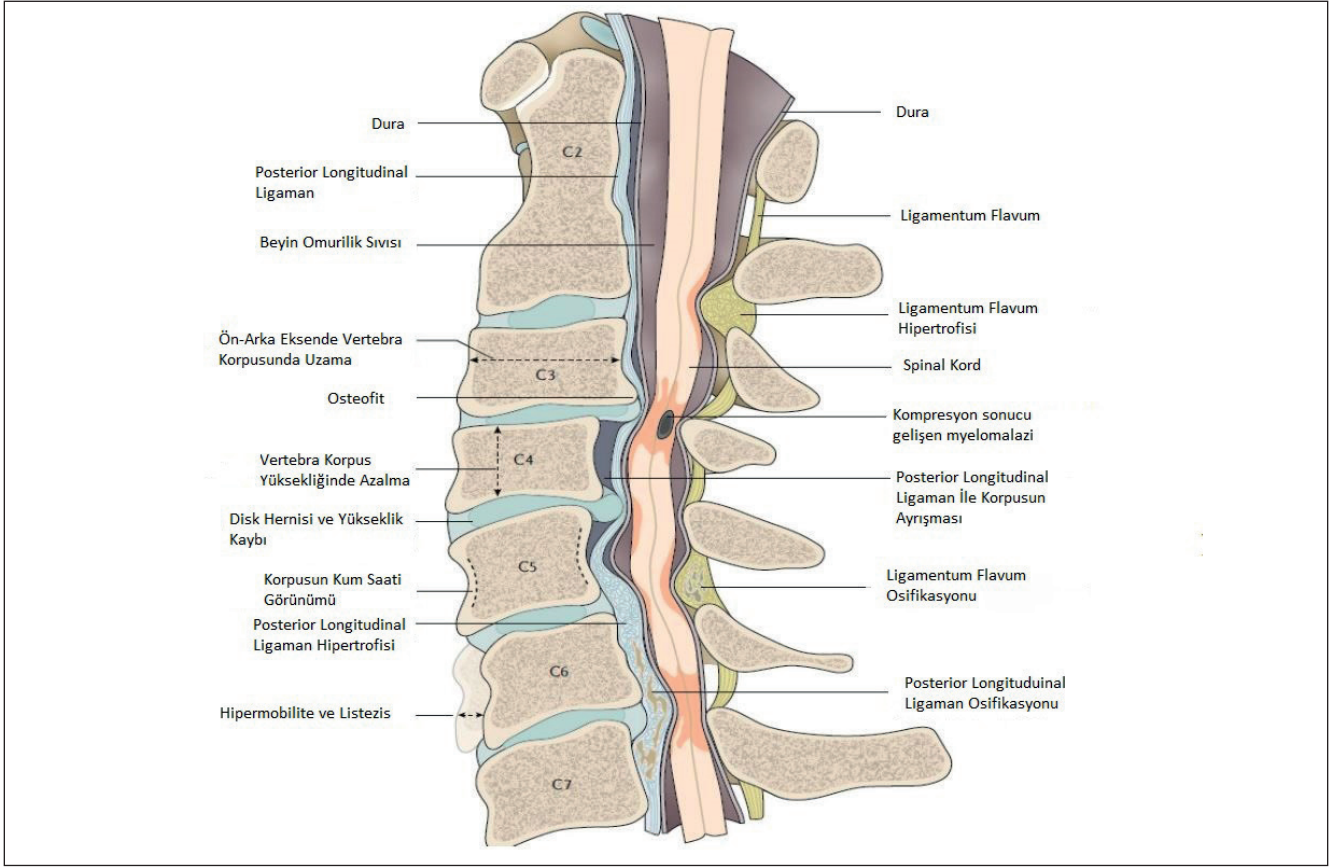
Statik süreçler; disk hernisi, faset hipertrofisi veya flavum hipertrofisini kapsamaktadır. İntervertebral disk, anulus fibrosus adı verilen sert, kolajenden zengin bir dış halkaya ve nükleus pulposus adı verilen jelatinimsi bir iç tabakaya sahiptir. Nükleus pulposus, hidrofilik olan proteoglikanlardan oluşur ve suyu tutar. Nükleus viskoelastik yapısı ile kompresif yükün dağıtılmasını ve disk yüksekliğinin korunmasını sağlar. Yaşlanma ve/veya tekrarlayan stres ile nükleusun proteoglikan bileşimi değişir. Hidrostatik basıncı ve disk yüksekliği azalan çekirdek daha sert, daha fibröz ve kompresif yükleri dağıtmada daha etkisiz hâle gelir. Sonuç olarak, annulus, faset eklemleri ve uncovertebral eklemler daha fazla yük taşıyor ve bu durum diskte annular yırtıklar ile herniasyonu, osteofit

oluşumunu, ligament hipertrofisini ve kalsifikasyonunu tetikler (46). Tüm bu faktörler sonuç itibarı ile spinal kanalın kesit alanının azalması ve omuriliğin sıkışmasına neden olur.

Dinamik süreçler ise servikal omurganın fizyolojik hareketler veya sublüksasyon gibi patolojik hareketler sırasında kanal çapındaki daralmayı içerir. Söz konusu kanal daralması nötr halde yeterli kanal çapının fleksiyon ve ekstansiyon manevraları esnasında daralması şeklinde olabileceği gibi hâlihazırda dar kanalın yine aynı manevralarda tekrarlayan travmatik hasarı şeklinde de olabilir (49). Hiperekstansiyonun ligamentum flavumun bükülmesine neden olarak omuriliğin ön arka düzlemde sıkışmasına yol açmaktadır. Travmatik santral kord sendromu tipik olarak, genellikle yaşlı hastalarda servikal dejenerasyon zemininde hiperekstansiyon yaralanmasından kaynaklanır ve temel özelliği, alt ekstremitelerde güçsüzlüğünden çok üst ekstremitelerde güçsüzlüğü olmasıdır.

Statik ve/veya dinamik etkenlerin, omurilik perfüzyonunu bozarak DSM sürecini başlatan ve ilerleten temel mekanizmalardan biri olduğu kabul edilmektedir (6). Kronik kompresyon omurilik kan akışını azaltır ve iskemiye yol açar; başlıca besleyici damarlarının (vertebral arterler, anterior spinal arter ve radiküler arterler gibi) luminal çapı, spondiloz ve diğer hipertrofik bağ dokusundan kaynaklanan kompresyon nedeniyle azalır ve perfüzyon bozulur (52). Bu hipotezle uyumlu olarak, postmortem histopatolojik çalışmalar DSM'de demiyelinizasyonun ağırlıklı olarak sentromedüller alanda meydana geldiğini göstermiştir; bu da azalmış perfüzyonun rol oynadığını düşündürmektedir (32). Kronik omurilik basısı, lateral pial arteriyel pleksusun penetran dallarının gerilmesine, düzleşmesine ve kaybına neden olarak omurilik içindeki aksonal yollara, özellikle de lateral kortikospinal yola kan akışının azaltır ve miyelopatinin ilerlemesine sebep olur (18). Kadavra çalışmaları, bir dereceye kadar telafi edici revaskülarizasyonun meydana geldiğini, ancak sonuçta perfüzyonun genel olarak azaldığını göstermiştir (51). Servikal omurganın kifoza da özellikle ventral yön boyunca perfüzyonu kesintiye uğratar (50).

Kan-beyin bariyerinin morfolojik ve işlevsel bir benzeri olan kan-omurilik bariyeri (KOB) akut travmatik omurilik yaralanmasında bozulur (14). Kronik servikal omurilik kompresyonunun, KOB'nin bütünlüğü için kritik olan endotelial hücrelerin kaybını ve işlev bozukluğunu hızlandırdığı düşünülmektedir (24). Akut travmatik omurilik yaralanmasında, KOB bütünlüğü bir süre sonra yeniden sağlanır, ancak DSM'li hastalarda KOB'nin kronik olarak bozulmaya devam ettiğini gösterilmiştir (22). Bu kalıcı bozulmaya, deneysel DSM'de kronik fazlarda ekspresyonu artmış olan matriks metalloproteinaz 9 aracılık ediyor olabileceğine ilişkin kanıtlar sunulmuştur (25). KOB'nin bozulması, insan modelini yakından taklit eden bir sıçan DSM modelinde de görülmüştür (26). DSM'li insanlarda KOB bütünlüğünü araştırmak için kontrastlı MRG'nin kullanıldığı çalışmalarda, kontrast tutulumu hastaların yalnızca bir alt kümesinde görülmüş ve KOB bozulmasının DSM gelişmesinde tek başına etkili olmadığını düşündürmüştür (15). DSM'de KOB'nin bozulmasının etkisine ilişkin kanıtlar mevcut olsa da daha fazla çalışılması gereken bir alan olarak beklemektedir.



Şekil 1: DSM fizyopatolijisinde saptanan görünüm (56).

Diğer yandan, DSM'de KOB'nin bozulması, omurilik parankiminde ödeme yol açar ve periferik dolaşımdan enflamatuar hücrelerin parankime girişine neden olur. Bunu takip eden nöroinflamatuvar süreç, mikroglia aktivasyonu ve kompresyon bölgesinde makrofajların toplanması ile devam eder. Bu hücreler, proinflamatuvar sitokinlerin temel kaynağıdır ve geniş bir hücresel yanıt yelpazesini tetikler. Fraktalkin isimli protein CX3CL1 geni ile nöronlar tarafından hücre membranlarında eksprese edilir ve reseptörü CX3CR1 mikroglia üzerinde bulunur. Bu ligand reseptör etkileşiminin mikroglial aktivasyonu ile makrofaj göçünün başlatıcısı olduğu düşünülmektedir. DSM'li hastalarda yapılan postmortal bir çalışma ile omurilikte bu ligand reseptör etkileşiminin artmış olması iskemik, bozulmuş perfüzyon ve travmanın buna sebep olabileceği ve söz konusu mekanizmanın da DSM etiolojisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür (16).

İnflamatuar reaksiyonların koruyucu bir süreç olması beklenildiği gibi zararlı sonuçlara da neden olabilir. M1 tip makrofajlar yüksek oranda inflamatuvar sitokinleri tetikler iken, M2 makrofajlar fagositik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. DSM'de, M1 fenotipinin sitotoksik etkileri nöron kaybına ve demiyelinizasyona aracılık ederken, M2 fenotipi inflamatuvar yanıtın baskılanması yoluyla rejenerasyonu destekler (7). Bu dengeye yönelik ajanların DSM'nin konservatif tedavisinde bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

DSM gelişiminde rolü olan bir mekanizma da glutamat toksisitesidir. Omurilik yaralanmasından sonraki nöronal voltaj kapılı Na⁺ kanallarının yapısal aktivasyonu ile Na⁺ /Ca²⁺ dengesinin bozulması glutamat salınımına ve bu da eksitotoksik lokal hücre ölümüne yol açar (47). Ayrıca, DSM olgularında bozulmuş hücre içi enerji metabolizmasının endojen glutamata karşı duyarlılığı artırarak eksitotoksik hasara yol açtığı düşünülmektedir (9).

DSM'nin histopatolojik özellikleri arasında demiyelinizasyon, gliozis, mikrokistik kavitasyon, santral gri ve medial beyaz madde dejenerasyonu, çıkan ve inen yolların Wallerian dejenerasyonu ve dorsal ile ventral boynuz atrofisi yer almaktadır. Ölüm sonrası çalışmalar, DSM'nin erken evrelerinde lateral kortikospinal traktusları barındıran lateral kolonlar içinde aksonal kayıp olduğunu göstermiştir (19).

Genetik Risk Faktörleri

DSM gelişiminde statik ve dinamik etkenlerin yanında genetik duyarlılığın da rol oynayabileceğine ilişkin kanıtlar bildirilmiştir. Bunlar arasında TGF- β 1 (23), NPPS (30), BMP2 (59), BMP4 (57), BMP9 (44), BMPR1A (58), RXR β (40), IL15RA (28), RUNX2 (8), COL6A1 (29), COL11A2 (31), VDR (60), kolajen IX (61), APOE (48) ve OPN (63) bulunmaktadır. Bu genlerin kodladığı proteinler genellikle bağ dokusunun yapısal bileşenleri veya kemik metabolizmasında rol oynayan proteinlerdir.

Apolipoprotein E (ApoE), beyindeki esas lipoproteindir ve APOE geni tarafından kodlanır (36). Bu protein, hasarlı hücrelere kolesterol taşıyarak nöral yaralanma sonrası onarım ve yenilenmeyi sağlar. APOE*ε4 aleli, miyelopati gelişimi ve cerrahi dekompresyon sonrası diğerlerine oranla nispeten kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (48). ApoE'nin Alzheimer hastalığı ve travmatik beyin hasarı gibi diğer nörolojik bozukluklardaki rolü göz önüne alındığında, DSM açısından daha fazla incelenmesi gereken bir proteindir.

Klinik Değerlendirme

DSM'nin klinik değerlendirmesinde anamnez ile sistemik ve nörolojik muayene şarttır. Hastalar çoğunlukla boyun ağrısı, ekstremitelerde tutukluk, ince motor hareketlerde (yazma, kaşık tutma, düğme ilikleme) beceriksizlik, tekrarlayan düşme atakları, idrar veya dışkı kontrolünde bozulma, kol ve bacaklarda istemsiz kasılma, güçsüzlük, karıncalanma, hissizlik, kollarda veya skapuler bölgede ağrı ve erektil disfonksiyon şikâyetlerinin bir veya birkaçı ile başvururlar (1).

Miyelopatinin fizik muayene bulguları arasında ise üst motor nöron bulguları (artmış derin tendon refleksi, klonus pozitifliği, Hoffman işareti, pozitif Trömner işareti ve alt ekstremitte spastisitesi), azalmış yüzeysel refleksler (kremaster ve batin derisi refleksi), Lhermitte bulgusu, Romberg bulgusu, spastite, ekstremitelerde motor defisitler, intrinsik el kaslarında atrofi, duyu kaybı ve geniş tabanlı, ataksik yürüyüş yer alır (1). Hiperaktif pektoralis refleksi ile servikal miyelopati arasında yüksek sensitivite ve spesifite saptanmıştır (42).

DSM'de hastanın fonksiyonel durumu için yaygın olarak modifiye Japon Ortopedi Birliği (mJOA) ölçeği (17) veya Nurick DSM derecelendirme sistemi (41) kullanılmaktadır. mJOA ölçeği, ekstremitelerin motor ve duyu fonksiyonları ile sfinkter fonksiyonların değerlendirilmesini içeren 18 puanlık bir ölçüttür (Tablo I). Olgular, hafif (mJOA skoru 15-17), orta (mJOA skoru 12-14) veya şiddetli (mJOA skoru ≤11) olarak sınıflandırılabilir. Nurick derecelendirme sistemi ise fonksiyonel durumun altı puanlık bir ölçüm sistemidir (Tablo II).

DSM'li hastaların fonksiyonel durumlarını değerlendirmek için JOA ve Nurick dışında birkaç sınıflama daha mevcut olup bunlar daha pratik olmadığından sık tercih edilmemektedir fakat klinik araştırmalar için kullanışlı ölçütler olabilmektedir.

"Boyun Engellilik Endeksi"(Neck Disability Index) , Miyelopati Engellilik Endeksi (Myelopathy Disability Index) ve Quick-DASH (kol, omuz ve el engelliliğini değerlendiren bir anket) testleri hastanın fonksiyonel durumlarını ölçen anket usulü değerlendirmelerdir. Her üçü de esas olarak hastanın kendi ihtiyaçlarını karşılayabilecek fiziksel becerilerini ölçmektedir ve DSM için özgüllüğü düşüktür.

30 metre Yürüme Testi (30MYT) Miyelopati hastaları için kullanılan nicel ve objektif bir test olarak tanımlanmıştır. 30MYT, hastanın 30 metre yürümek için harcadığı zamanın basitçe ölçülmesiyle gerçekleştirilir. Yürüyüş hızının omurga ve omurilik dışında kas iskelet sistemi, kardiyopulmoner sistem ve santral sinir sistemi gibi diğer olası kısıtlayıcıları testin kullanımını ve özgüllüğünü kısıtlamaktadır.

Tablo I: mJOA Skorlaması (17)

Üst ekstremitte motor fonksiyon bozukluğu	<p>0: ellerini hareket ettiremiyor</p> <p>1: ellerini hareket ettiriyor, ancak kaşıkla yemek yiyemiyor</p> <p>2: kaşıkla yemek yiyebiliyor, ancak düğme ilikleymiyor</p> <p>3: düğmeleri büyük zorlukla ilikleymiyor</p> <p>4: düğmeleri hafif zorlukla ilikleymiyor</p> <p>5: normal, hiç bozukluk yok</p>
Alt ekstremitte motor fonksiyon bozukluğu	<p>0: motor ve duysal fonksiyonda tam kayıp</p> <p>1: duyu korunmuş, ancak ayaklarını oynatamıyor</p> <p>2: ayaklarını oynatabiliyor, ancak yürüyemiyor</p> <p>3: bir destek (baston veya walker ile) kullanarak düz zeminde yürüyebiliyor</p> <p>4: bir destekle merdiven inip çıkabiliyor</p> <p>5: yürüyüşte orta derecede veya şiddetli instabilite, fakat merdivenleri desteksiz inip çıkabiliyor</p> <p>6: yürüyüşte hafif derecede instabilite, fakat yardımsız olarak yürüyebiliyor</p> <p>7: disfonksiyon yok</p>
Üst ekstremitelerin duysal disfonksiyon bozukluğu	<p>0: ellerde tam duyu kaybı</p> <p>1: şiddetli duyu kaybı veya ağrı</p> <p>2: hafif duyu kaybı</p> <p>3: normal</p>
Sfinkter fonksiyon bozukluğu	<p>0: istemli idrar yapamama</p> <p>1: idrar yapmada belirgin zorluk</p> <p>2: hafif veya orta derecede idrar yapma zorluğu</p> <p>3: normal</p>

Tablo II: Nurick Sınıflaması (41)

1. Derece	Kök tutuluşunu düşündüren belirti ve semptomlar var, fakat omurilik tutuluşu bulguları yok.
1. Derece	Omurilik tutuluşunun belirtileri var, fakat yürüme zorluğu yok.
0. Derece	Yürümede hafif zorluk var, fakat günlük aktivitelerini (çalışmasını) engellemez
0. Derece	Yürümede ciddi zorluk günlük aktivitelerini (çalışmasını) engelleyecek düzeydedir, yardımcı cihazlar gerekir, fakat yürütücü (walker) gerekmez.
0. Derece	Ancak bir diğer kişininveya yürütücünün yardımıyla yürüyebilir
0. Derece	Tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlıdır.

Berg Denge Ölçeği, 14 ayrı hareket ile dengenin stabil tutabilmesi temeline dayanan duyarlılığı düşük bir ölçüm olmakla beraber bazı kliniklerde DSM'nin fonksiyonel duruma etkisini değerlendirmek için kullanılmaktadır.

“Kademeli Yeniden Tanımlanmış Güç Duyarlılığı ve Prehensiyon Miyelopati Değerlendirmesi” (GRASSP- M) ve “zamansal uzamsal yürüme analizi” (GAITRite) sistemleri güncel tetkikler olup DSM'e bağlı değişen nörolojik durumu saptamadaki sensitivitesi ve spesifitesinin yüksek oluşu ile ön plana çıkarmakta fakat özel ekipman gerektirmesi ve zaman alıcı olması klinik kullanımını sınırlamaktadır (21).

Fonksiyonel durumu değerlendirmek üzere akıllı telefon ve giyilebilir teknolojilerin kullanımını içeren otokontrol sistemleri veya programlarının geliştirilmesi gelecek için olasıdır.

Radyolojik Değerlendirme

DSM'de dejenere olmuş anatomiyi ve servikal omurilikteki kompresyonun şiddetini saptamak için Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yaygın olarak kullanılır. MRG, gerek nöral, gerekse kemiksi ve ligamentöz yapıların yüksek çözünürlükte görüntülenmesini sağladığı için sık tercih edilir. Dejenereatif değişikliklerin (örneğin spondiloz, ligament hipertrofi ve kalsifikasyonu ve disk herniasyonu) derecesini ölçer, spinal kanal çapındaki azalmaları ve spinal korddaki basıyı gösterir. Spinal kord parankimi içindeki sinyal yoğunluğu değişikliklerini tespit eder (Şekil 2). T2 ağırlıklı görüntülerde intramedüller hiperintensite klinik bozulma ile ilişkilirken, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointensite daha fazla klinik bozulma ile ilişkilidir (38). T1 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal değişiklikleri daha kalıcı yaralanmaya işaret eder (38). MRG ayrıca DSM'nin tümör, demiyelinizan plaklar veya siringomiyeli gibi patolojilerden ayırıcı tanısının yapılmasında değerlidir. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI), Manyetizasyon Transferi, Fonksiyonel MRG, Miyelin Su Fraksiyonu, Spektroskopi gibi gelişmiş MRG protokolleri de deneysel çalışmalar yanında bazı kliniklerde rutin kullanımda yer almaktadır (33). Bu yöntemlerden elde edilen ölçümler (kesit alanı, T2* beyaz madde-gri madde sinyal yoğunluğu oranı, fraksiyonel anizotropi ve manyetizasyon transfer oranı) miyelopati tespitine oldukça hassastır ve asemptomatik servikal omurilik sıkışması olan hastalarda subklinik doku hasarının tespit edilmesini sağlayabilir (35). Özellikle, T2 beyaz madde-gri madde sinyal yoğunluğu oranı, DSM'li hastalarda akson hasarının yeni



Şekil 2: Bir dejeneratif servikal miyelopati olgusuna Air T2 sekans sagittal MR görünümü.

bir belirteci olarak saptanmıştır (34). Hareketli MRG tetkikleri ile nötr pozisyonda oluşmayan daralmalar dinamik çekimler ile saptanabilir (62).

Bilgisayarlı Tomografi (BT), omurganın kemik yapısını değerlendirmek üzere elzemdir. Ayrıca, tedavinin bir parçası olarak spinal füzyon düşünüldüğünde kemik anatomisini incelemek ve osteofitler ile yumuşak doku kalsifikasyonlarını saptamak için yararlıdır. (Şekil 3) BT ayrıca MRG'nin kontrendike olduğu durumlarda (örneğin kalp pili olan bir hastada) değerli bir tanı aracıdır. Özellikle MRG mümkün olmadığında BT miyelografi ile kord basısının lokalizasyonu ve şiddeti saptanabilir.

Direkt X-ray grafileri ile dejenere ve kalsifiye disk dokuları, eklemleri, spinal kanalın ön arka çapını ve vertebra füzyonu saptanabilir. Bu teknik özellikle fizyolojik yük altında dik pozisyonda (ayakta duruş halinde) servikal omurga dizilimi-

Tablo III: AO Spine'in DSM olgularına yaklaşım rehberi (13).

DSM Şiddeti	Tavsiye	Kategori	Kanıt Değeri
Ağır (mJOA<12)	Cerrahi Tedavi	Güçlü	Orta
Orta (mJOA: 12-14)	Cerrahi Tedavi	Güçlü	Orta
Hafif (mJOA: 15-17)	Cerrahi müdahale veya rehabilitasyon önerilir. Takipte nörolojik kötüleşme varsa cerrahi önerilir.	Zayıf	Çok Düşük- Düşük
Semtom ya da myelopati bulgusu olmaksızın kord basısı	Profilaktik cerrahi önerilmez. Progresyon riskleri konusunda danışmanlık verilmesi, miyelopatinin belirti ve semptomları konusunda eğitilmeleri ve klinik olarak takip edilmeleri önerilir.	Zayıf	Düşük



Şekil 3: Ossifiye posterior longitudinal ligamana sekonder gelişen dejeneratif servikal miyelopati olgusuna ait servikal BT sagittal kesit kemik pencere görünümü.

ni (örneğin skolyoz, normal servikal lordoz kaybı, kifoz ve subluksasyon) değerlendirmek için yararlıdır. Omurga global bir ünite olarak işlev görür, bu nedenle servikal vertebranın normal lordotik yapısı ile torakal ve lomber bölgenin sagittal ve koronal planda dizilimini bütün olarak değerlendirmek gerekir. Hiperfleksiyon ve hiperekstansiyon gibi dinamik direkt grafi tetkikleri instabilitiyi saptamada kullanılır ve servikal bölgede bu tetkik yapılacak ise mutlaka tetkik esnasında doktor eşlik etmelidir.

Elektrofizyolojik çalışmalar DSM tanısını desteklemede, radikülopati birlikteliğinin ekarte edilmesinde ve DSM'yi taklit edebilen Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), periferik nöropati ve motor nöron hastalığı gibi nöromüsküler hastalıkların ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılır. İğne elektromiyografisi (EMG), DSM'de kompresyon ve iskeminin bir sonucu olarak

ortaya çıkan ön boynuz hücrelerindeki hasarın tespiti için oldukça hassas bir tekniktir. Bu hasar, motor ünitelerin fonksiyonunun azalmasıyla ilişkili uzun süreli, yüksek amplitüdü ve/veya polifazik potansiyeller olarak ortaya çıkabilir. Fibrilasyon aksiyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar aktif bir denerve edici sürece işaret eder. Bu çalışmalar aynı zamanda bileşik motor aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde azalmaya neden olan ön boynuz hücrelerinde yoğun hasar olduğunu gösterir. Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SSEP'ler), DSM'de latans veya düşük amplitüd olarak ortaya çıkan merkezi duysal iletim bozukluğunun derecesini, motor uyarılmış potansiyeller (MEP'ler) ise uzamış motor latansını saptamak için kullanılır. Söz konusu elektrofizyolojik çalışmalar DSM tanısında sensitivite ve spesifiteyi artırmaktadır. SSEP'ler ve MEP'ler asemptomatik dejeneratif servikal omurilik sıkışması durumunu da tespit eder ve miyelopati gelişimi açısından dikkatle izlenmesi gereken hastaları belirleyebilir (5). SSEP'ler ve MEP'ler intraoperatif nörofizyolojik takip için kullanılabilir. SSEP ve MEP dışında, spinalamik yolların nörofizyolojik analizi (ısı uyarılmış potansiyelleri (CHEPs)) duysal sinir liflerindeki hasarın değerlendirilmesinde uygulanabilir. DSM'nin omuriliğin sentromedüller bölgeleri üzerinde yüksek bir etkisi olduğundan, bu hasar genellikle spinotalamik yolların segmental geçişlerinde meydana gelir. Bu nedenle, CHEP duysal yolların değerlendirilmesinde SSEP'den daha duyarlıdır (20).

Ayırıcı Tanı

Sensorimotor bulgular MRG ile görülen spondiloz ve/veya servikal omurilik basısının derecesi ile uyumuyorsa alternatif bir tanıdan şüphelenilmelidir. Duysal semptomların olmaması motor nöron hastalıklarının, nöromüsküler kavşak hastalıklarının (örneğin myastenia gravis) ve kas hastalıklarının, intrinsik el kaslarının kaybı ve dilde fasikülasyonlar ise ALS ekartasyonunu gerektirir (27). Karpal tünel sendromu (10) veya kübital tünel sendromu gibi periferik sinir sıkışmaları DSM'yi taklit edebilir; ancak bu durumlar sırasıyla yalnızca medyan ve ulnar dağılımlarda duysal ve motor semptomlara neden olur. Diğer ayırıcı tanılar arasında demiyelinizan hastalıklar (örneğin multipl skleroz veya nöromiyelitis optika), omurilik dejenerasyonunun diğer nedenleri (örneğin subakut kombine dejenerasyon), neoplazmlar veya hematomlar (spinal epidural veya intramedüller), spinal vasküler malfor-

masyonlar (arteriovenöz malformasyon veya kavernöz malformasyon), enfeksiyöz spinal hastalıklar (örneğin, epidural apse), kalıtsal spinal hastalıklar (örneğin, kalıtsal spastik parapleji veya spinal serebellar atrofi) ve diğer beyin patolojileri (örneğin, normal basınçlı hidrosefali) sayılabilir (4).

Doğal Seyir

DSM'nin doğal seyrine ilişkin veriler büyük ölçüde düşük kaliteli retrospektif çalışmalardan elde edilmektedir. Birçok çalışma hastalık seyrinin oldukça değişken olduğunu göstermiştir. Bazı hastalar stabil nörolojik durumda uzun bir sessizlik dönemi yaşarken, tedavisiz çoğu hasta ilerleyici semptomlar göstermektedir (2). 2017'de yayınlanan sistematik bir derleme, DSM'li hastaların %20-62'sinin 3-6 yıllık takip sonrasında fonksiyonel gerileme (mJOA skorunda bir puan veya daha fazla düşüş) yaşadığını ve sirküler omurilik basısının kısmi omurilik basısına kıyasla daha yüksek nörolojik bozulma riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (45). Belirgin semptom veya bulgu vermeyen dar kanal olgularında elektrofizyolojik çalışmalar ile iletinin bozulup bozulmadığı değerlendirilmeli ve hastaya danışmanlık verilmelidir. Ameliyatsız tedavi seçilirse, yakın takip ihmal edilmemelidir. Takip altındaki DSM olgularında, düşük enerjili travma (örneğin düşme) sonrasında santral kord sendromu gibi akut omurilik yaralanması riskinin olduğu hasta ile paylaşılmalıdır.

Prognoz Belirleyicileri

Kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilen faktörler arasında daha uzun semptom süresi, yüksek preoperatif miyelopati şiddeti ve ileri yaş bulunmaktadır (56). Özellikle ilk iki faktör, geri dönüşü olmayan omurilik dokusu tahribatı meydana gelmeden önce DSM'nin erken teşhisinin kritik önemini altını çizmektedir. Bu erken tanı, birinci basamak hekimlerinin DSM'nin belirti ve semptomlarını tanıma ve bunları diğer tanılardan ayırt etme becerisine bağlıdır. Erken tanı, inflamatuvar sitokinlerin uzun süreli yükselmesinin daha fazla astrogliozis ve daha kötü nörolojik sonuç nedeni ile esastır. Yaşlı hastaların nörolojik iyileşmeyi işlevsel kazanımlara dönüştürme becerilerinin genç bireylere göre daha az olduğu saptanmıştır (56).

Sonuca ilişkin tanımlanmış diğer klinik belirteçler arasında sigara kullanımı, komorbid durum, diabetes mellitus, duygudurum bozuklukları, spesifik belirti ve semptomlar (alt ekstremite spastisitesi, dengesiz yürüyüş, hiperrefleksi ve el kas atrofisi) ve vücut kütle indeksi yer almaktadır (54). Ancak, tüm bu faktörlerin prognostik etkisi tartışmalıdır ve etkilediği biyolojik mekanizmalar bilinmemektedir.

Belirli MRG özellikleri de sonuçlar için öngörücü olabilir. Özellikle, T2 ağırlıklı görüntülerde daha fazla sayıda yüksek sinyal yoğunluğu, T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğu, T1 ve T2 sinyal yoğunluğu değişikliklerinin kombinasyonu ve oranı (T2 ağırlıklı görüntüler/ T1 ağırlıklı görüntüler) ameliyattan sonra daha kötü nörolojik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (38). Bu özellikler muhtemelen geri dönüşü olmayan nöral doku hasarını yansıtmaktadır. DTI sekanslı MRG kullanımı, daha yüksek fraksiyonel anizotropinin DSM'de ameliyat sonrası daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (53).

Prognoza etki eden faktörlerin analizi için geliştirilen yapay zekâ modellerinin de yakın gelecekte literatüre yeni bilgiler ekleyeceği tahmin edilmektedir (37). Transkraniyal manyetik stimülasyon tekniği ile myelopatik omuriliğin rejenerasyon kapasitesinde anlamlı iyileşme saptanabildiği gösterilmiştir (65). Beyin omurilik sıvısından ve kan serum düzeylerinden bakılan biyomarkerlar içerisinde prognoz tahminine yardımcı olabilecek anlamlı bir veri henüz olmasa da bu alan daha fazla çalışılmayı beklemektedir.

Tedavi Yaklaşımları

DSM'nin yönetimine yönelik klinik uygulama önerileri kılavuzu 2017 yılında AOSpine North America ve Cervical Spine Research Society tarafından yayınlanmıştır (13). Bu rehber göre DSM'nin yönetimi cerrahi ve cerrahi dışı yöntemler olarak iki sınıfa ayrılır. Orta (mJOA skoru 12-14) ve şiddetli (mJOA skoru ≤ 11) DSM için cerrahi şiddetle tavsiye edilmektedir. Hafif miyelopati için (mJOA skoru 15-17) kılavuzlar başlangıç yönetim stratejileri olarak cerrahi ya da rehabilitasyonun yakın takip ile uygulanmasını önermektedir. Ameliyat dışı önlemler benimsendiğinde, ilerleyici nörolojik kötüleşme cerrahi tedavi için önemli bir endikasyondur.

KAYNAKLAR

1. Badhiwala JH, Ahuja CS, Akbar MA, Witiw CD, Nassiri F, Furlan JC, Curt A, Wilson JR, Fehlings MG: Degenerative cervical myelopathy - update and future directions. *Nature reviews. Neurology* 16(2):108-124, 2020
2. Badhiwala JH, Wilson JR: The natural history of degenerative and cervical myelopathy. *Neurosurg Clin North Ame* 29(1):21-32, 2018
3. Baptiste DC, Fehlings MG: Pathophysiology of cervical myelopathy. *Spine J* 6(6 Suppl):190S-197S, 2006
4. Baron EM, Young WF: Cervical spondylotic myelopathy: A brief review of its pathophysiology, clinical course, and diagnosis. *Neurosurgery* 60:S35-41, 2007
5. Bednarik J, Kadanka Z, Dusek L, Kerkovsky M, Vohanka S, Novotny O, Urbanek I, Kratochvilova D: Presymptomatic spondylotic cervical myelopathy: An updated predictive model. *Eur Spine J* 17(3):421-431, 2008
6. Brain WR, Knight GC, Bull JW: Discussion of rupture of the intervertebral disc in the cervical region. *Proc Royal Soc Med* 41(8):509-516, 1948
7. Busch SA, Hamilton JA, Horn KP, Cuascut FX, Cutrone R, Lehman N, Deans RJ, Ting AE, Mays RW, Silver J: Multipotent adult progenitor cells prevent macrophage-mediated axonal dieback and promote regrowth after spinal cord injury. *J Neurosci* 31(3):944-953, 2011
8. Chang F, Li L, Gao G, Ding S, Yang J, Zhang T, Zuo G: Role of Runx2 polymorphisms in risk and prognosis of ossification of posterior longitudinal ligament. *J Clin Lab Anal* 31(4):e22068, 2017
9. Choi DW: Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 23(9):1261-1276, 1992

10. Chow CS, Hung LK, Chiu CP, Lai KL, Lam LN, Ng ML, Tam KC, Wong KC, Ho PC: Is symptomatology useful in distinguishing between carpal tunnel syndrome and cervical spondylosis? *Hand Surg* 10(1):1-5, 2005
11. Davies BM, Khan DZ, Barzangi K, Ali A, Mowforth OD, Nouri A, Harrop JS, Aarabi B, Rahimi-Movaghar V, Kurpad SN, Guest JD, Tetreault L, Kwon BK, Boerger TF, Rodrigues-Pinto R, Furlan JC, Chen R, Zipser CM, Curt A, Milligan J, Kotter MRN: We choose to call it 'degenerative cervical myelopathy': Findings of AO spine RECODE-DCM, an international and multi-stakeholder partnership to agree a standard unifying term and definition for a disease. *Global Spine J* 14(2):503-512, 2024
12. Davies BM, Khan DZ, Mowforth OD, McNair AGK, Gronlund T, Koliass AG, Tetreault L, Starkey ML, Sadler I, Sarewitz E, Houlton D, Carter J, Kalsi-Ryan S, Aarabi B, Kwon BK, Kurpad SN, Harrop J, Wilson JR, Grossman R, Curt A, Kotter MRN: RE-CODE DCM (REsearch Objectives and Common Data Elements for Degenerative Cervical Myelopathy): A consensus process to improve research efficiency in DCM, through establishment of a standardized dataset for clinical research and the definition of the research priorities. *Global Spine J* 9(1 Suppl):65S-76S, 2019
13. Fehlings MG, Tetreault LA, Riew KD, Middleton JW, Wang JC: A clinical practice guideline for the management of degenerative cervical myelopathy: Introduction, rationale, and scope. *Global Spine J* 7(3 Suppl):21S-27S, 2017
14. Figley SA, Khosravi R, Legasto JM, Tseng YF, Fehlings MG: Characterization of vascular disruption and blood-spinal cord barrier permeability following traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 31(6):541-552, 2014
15. Flanagan EP, Krecke KN, Marsh RW, Giannini C, Keegan BM, Weinschenker BG: (2014). Specific pattern of gadolinium enhancement in spondylotic myelopathy. *Ann Neurol* 76(1):54-65, 2014
16. Fumagalli S, Perego C, Ortolano F, De Simoni MG: CX3CR1 deficiency induces an early protective inflammatory environment in ischemic mice. *Glia* 61(6):827-842, 2013
17. Furlan JC, Catharine Craven B: Psychometric analysis and critical appraisal of the original, revised, and modified versions of the Japanese Orthopaedic Association score in the assessment of patients with cervical spondylotic myelopathy. *Neurosurgical Focus* 40(6):E6, 2016
18. Gooding MR, Wilson CB, Hoff JT: Experimental cervical myelopathy. Effects of ischemia and compression of the canine cervical spinal cord. *J Neurosurg* 43(1):9-17, 1975
19. Ito T, Oyanagi K, Takahashi H, Takahashi HE, Ikuta F: Cervical spondylotic myelopathy. Clinicopathologic study on the progression pattern and thin myelinated fibers of the lesions of seven patients examined during complete autopsy. *Spine* 21(7):827-833, 1996
20. Jutzeler CR, Ulrich A, Huber B, Rosner J, Kramer JLK, Curt A: Improved diagnosis of cervical spondylotic myelopathy with contact heat evoked potentials. *J Neurotrauma* 34(12):2045-2053, 2017
21. Kalsi-Ryan S, Beaton D, Curt A, Duff S, Popovic MR, Rudhe C, Fehlings MG, Verrier MC: The Graded Redefined Assessment of Strength Sensibility and Prehension: Reliability and validity. *J Neurotrauma* 29(5):905-914, 2012
22. Kalsi-Ryan S, Karadimas SK, Fehlings MG: Cervical spondylotic myelopathy: the clinical phenomenon and the current pathobiology of an increasingly prevalent and devastating disorder. *Neuroscientist* 19(4):409-421, 2013
23. Kamiya M, Harada A, Mizuno M, Iwata H, Yamada Y: Association between a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene and genetic susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament in Japanese patients. *Spine* 26(11):1264-1267, 2001
24. Karadimas SK, Gatzounis G, Fehlings MG: Pathobiology of cervical spondylotic myelopathy. *Eur Spine J* 24 Suppl 2: 132-138, 2015
25. Karadimas SK, Klironomos G, Papachristou DJ, Papanikolaou S, Papadaki E, Gatzounis G: Immunohistochemical profile of NF- κ B/p50, NF- κ B/p65, MMP-9, MMP-2, and u-PA in experimental cervical spondylotic myelopathy. *Spine* 38(1): 4-10, 2013
26. Karadimas SK, Moon ES, Yu WR, Satkunendrarajah K, Kalitsis JK, Gatzounis G, Fehlings MG: A novel experimental model of cervical spondylotic myelopathy (CSM) to facilitate translational research. *Neurobiol Dis* 54:43-58, 2013
27. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC: Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377(9769):942-955, 2011
28. Kim DH, Jeong YS, Chon J, Yoo SD, Kim HS, Kang SW, Chung JH, Kim KT, Yun DH: Association between interleukin 15 receptor, alpha (IL15RA) polymorphism and Korean patients with ossification of the posterior longitudinal ligament. *Cytokine* 55(3):343-346, 2011
29. Kong Q, Ma X, Li F, Guo Z, Qi Q, Li W, Yuan H, Wang Z, Chen Z: COL6A1 polymorphisms associated with ossification of the ligamentum flavum and ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine* 32(25):2834-2838, 2007
30. Koshizuka Y, Kawaguchi H, Ogata N, Ikeda T, Mabuchi A, Seichi A, Nakamura Y, Nakamura K, Ikegawa S: Nucleotide pyrophosphatase gene polymorphism associated with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Mineral Res* 17(1):138-144, 2002
31. Maeda S, Ishidou Y, Koga H, Taketomi E, Ikari K, Komiya S, Takeda J, Sakou T, Inoue I: Functional impact of human collagen alpha2(XI) gene polymorphism in pathogenesis of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Mineral Res* 16(5):948-957, 2001
32. Mair WG, Druckman R: The pathology of spinal cord lesions and their relation to the clinical features in protrusion of cervical intervertebral discs; a report of four cases. *Brain* 76(1):70-91, 1953
33. Martin AR, De Leener B, Cohen-Adad J, Cadotte DW, Kalsi-Ryan S, Lange SF, Tetreault L, Nouri A, Crawley A, Mikulis DJ, Ginsberg H, Fehlings MG: Clinically feasible microstructural MRI to quantify cervical spinal cord tissue injury using DTI, MT, and T2*-weighted imaging: Assessment of normative data and reliability. *Am J Neuroradiol* 38(6):1257-1265, 2017

34. Martin AR, De Leener B, Cohen-Adad J, Cadotte DW, Kalsi-Ryan S, Lange SF, Tetreault L, Nouri A, Crawley A, Mikulis DJ, Ginsberg H, Fehlings MG: A novel MRI biomarker of spinal cord white matter injury: T2*-weighted white matter to gray matter signal intensity ratio. *Am J Neuroradiol* 38(6):1266–1273, 2017
35. Martin AR, De Leener B, Cohen-Adad J, Cadotte DW, Nouri A, Wilson JR, Tetreault L, Crawley AP, Mikulis DJ, Ginsberg H, Fehlings MG: Can microstructural MRI detect subclinical tissue injury in subjects with asymptomatic cervical spinal cord compression? A prospective cohort study. *BMJ Open* 8(4):e019809, 2018
36. Maysinger D, Holmes M, Han X, Epand RM, Pertens E, Forster A, Barlas C, Holtzman DM, Diamond J: Ceramide is responsible for the failure of compensatory nerve sprouting in apolipoprotein E knock-out mice. *J Neurosci* 28(31):7891–7899, 2008
37. Merali ZG, Witiw CD, Badhiwala JH, Wilson JR, Fehlings MG: (2019). Using a machine learning approach to predict outcome after surgery for degenerative cervical myelopathy. *PLoS One* 14(4):e0215133, 2019
38. Nouri A, Martin AR, Kato S, Reihani-Kermani H, Riehm LE, Fehlings MG: The relationship between MRI signal intensity changes, clinical presentation, and surgical outcome in degenerative cervical myelopathy: Analysis of a global cohort. *Spine* 42(24):1851–1858, 2017
39. Nouri A, Tetreault L, Singh A, Karadimas SK, Fehlings MG: Degenerative cervical myelopathy: Epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Spine* 40(12):E675–E693, 2015
40. Numasawa T, Koga H, Ueyama K, Maeda S, Sakou T, Harata S, Leppert M, Inoue I: Human retinoic X receptor beta: complete genomic sequence and mutation search for ossification of posterior longitudinal ligament of the spine. *J Bone Mineral Res* 14(4):500–508, 1999
41. Nurick S: The pathogenesis of the spinal cord disorder associated with cervical spondylosis. *Brain* 95(1):87–100, 1972
42. Paholpak P, Jirarattanaphochai K, Sae-Jung S, Wittayapairoj K: Clinical correlation of cervical myelopathy and the hyperactive pectoralis reflex. *J Spinal Dis Tech* 26(8):E314–E318, 2013
43. Parthiban J, Alves OL, Chandrachari KP, Ramani P, Zileli M: Value of surgery and nonsurgical approaches for cervical spondylotic myelopathy: WFNS spine committee recommendations. *Neurospine* 16(3):403–407, 2019
44. Ren Y, Liu ZZ, Feng J, Wan H, Li JH, Wang H, Lin X: Association of a BMP9 haplotype with ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL) in a Chinese population. *PLoS One* 7(7):e40587, 2012
45. Rhee J, Tetreault LA, Chapman JR, Wilson JR, Smith JS, Martin AR, Dettori JR, Fehlings MG: Nonoperative versus operative management for the treatment degenerative cervical myelopathy: An updated systematic review. *Global Spine J* 7(3 Suppl):35S–41S, 2017
46. Schultz DS, Rodriguez AG, Hansma PK, Lotz JC: Mechanical profiling of intervertebral discs. *J Biomech* 42(8):1154–1157, 2009
47. Schwartz G, Fehlings MG: Secondary injury mechanisms of spinal cord trauma: A novel therapeutic approach for the management of secondary pathophysiology with the sodium channel blocker riluzole. *Progress Brain Res* 137:177–190, 2002
48. Setzer M, Hermann E, Seifert V, Marquardt G: Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of cervical myelopathy in patients with chronic spinal cord compression. *Spine* 33(5):497–502, 2008
49. Shedid D, Benzel EC: Cervical spondylosis anatomy: Pathophysiology and biomechanics. *Neurosurgery* 60(1 Suppl 1):S7–13, 2007
50. Shimizu K, Nakamura M, Nishikawa Y, Hijikata S, Chiba K, Toyama Y: Spinal kyphosis causes demyelination and neuronal loss in the spinal cord: A new model of kyphotic deformity using juvenile Japanese small game fowls. *Spine* 30(21):2388–2392, 2005
51. Shingu H, Kimura I, Nasu Y, Shiotani A, Oh-hama M, Hijioka A, Tanaka J: Microangiographic study of spinal cord injury and myelopathy. *Paraplegia* 27(3):182–189, 1989
52. Strek P, Reroñ E, Maga P, Modrzejewski M, Szybist N: A possible correlation between vertebral artery insufficiency and degenerative changes in the cervical spine. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 255(9):437–440, 1998
53. Tetreault LA, Dettori JR, Wilson JR, Singh A, Nouri A, Fehlings MG, Brodt ED, Jacobs WB: Systematic review of magnetic resonance imaging characteristics that affect treatment decision making and predict clinical outcome in patients with cervical spondylotic myelopathy. *Spine* 38(22 Suppl 1):S89–S110, 2013
54. Tetreault LA, Kopjar B, Vaccaro A, Yoon ST, Arnold PM, Massicotte EM, Fehlings MG: A clinical prediction model to determine outcomes in patients with cervical spondylotic myelopathy undergoing surgical treatment: Data from the prospective, multi-center AOSpine North America study. *J Bone Joint Surg* 95(18):1659–1666, 2013
55. Tetreault L, Goldstein CL, Arnold P, Harrop J, Hilibrand A, Nouri A, Fehlings MG: Degenerative cervical myelopathy: A spectrum of related disorders affecting the aging spine. *Neurosurgery* 77 Suppl 4:S51–67, 2015
56. Tetreault L, Palubiski LM, Kryshtalskyj M, Idler RK, Martin AR, Ganau M, Wilson JR, Kotter M, Fehlings MG: Significant predictors of outcome following surgery for the treatment of degenerative cervical myelopathy: A systematic review of the literature. *Neurosurg Clin North Am* 29(1):115–127.e35, 2018
57. Wang D, Liu W, Cao Y, Yang L, Liu B, Yao G, Bi Z: BMP-4 polymorphisms in the susceptibility of cervical spondylotic myelopathy and its outcome after anterior cervical corpectomy and fusion. *Cell Physiol Biochem* 32(1):210–217, 2013
58. Wang H, Jin W, Li H: Genetic polymorphisms in bone morphogenetic protein receptor type IA gene predisposes individuals to ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine via the smad signaling pathway. *BMC Muscul Dis* 19(1):61, 2018

59. Wang H, Liu D, Yang Z, Tian B, Li J, Meng X, Wang Z, Yang H, Lin X: Association of bone morphogenetic protein-2 gene polymorphisms with susceptibility to ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine and its severity in Chinese patients. *Eur Spine J* 17(7):956–964, 2008
60. Wang ZC, Chen XS, Wang daW, Shi JG, Jia LS, Xu GH, Huang JH, Fan L: The genetic association of vitamin D receptor polymorphisms and cervical spondylotic myelopathy in Chinese subjects. *Clin Chimica Acta* 411(11-12):794–797, 2010
61. Wang ZC, Shi JG, Chen XS, Xu GH, Li LJ, Jia LS: The role of smoking status and collagen IX polymorphisms in the susceptibility to cervical spondylotic myelopathy. *Genet Mol Res* 11(2):1238–1244, 2012
62. Wolf K, Hupp M, Friedl S, Sutter R, Klarhöfer M, Grabher P, Freund P, Curt A: In cervical spondylotic myelopathy spinal cord motion is focally increased at the level of stenosis: A controlled cross-sectional study. *Spinal Cord* 56(8):769–776, 2018
63. Wu J, Wu D, Guo K, Yuan F, Ran B: OPN polymorphism is associated with the susceptibility to cervical spondylotic myelopathy and its outcome after anterior cervical corpectomy and fusion. *Cell Physiol Biochem* 34(2):565–574, 2014
64. Yamaguchi S, Mitsuhara T, Abiko M, Takeda M, Kurisu K: Epidemiology and overview of the clinical spectrum of degenerative cervical myelopathy. *Neurosurg Clin N Am* 29(1):1-12, 2018
65. Zdunczyk A, Schwarzer V, Mikhailov M, Bagley B, Rosentock T, Picht T, Vajkoczy P: The corticospinal reserve capacity: Reorganization of motor area and excitability as a novel pathophysiological concept in cervical myelopathy. *Neurosurgery* 83(4):810–818, 2018