

7. ETIOPATOGENEZA LUMBALNE DISKUS HERNIJE

Ibrahim Omerhodžić, Hakija Bečulić

7.1. Uvod

Kao što smo ranije napomenuli, intervertebralni disk predstavlja anatomske složenu strukturu, koja je situirana između trupova dva susjedna kralješka. Veoma je bitan u fiziologiji kičmenog stuba, posebno u amortizaciji djelovanja aksijalnih i rotacionih sila. Specifična lokalizacija, opterećenje i velik obim pokreta slabinske kičme, čine ove intervertebralne diskove osjetljivijim na degenerativne promjene (1,2). Kao posljedica napredovanja degenerativnog procesa nastaju različiti oblici degenerativne bolesti diska. Kao što ćemo vidjeti, postoji niz faktora koji mogu ubrzati degenerativni proces. S obzirom na savremeni način života i rada, učestalost manifestne degenerativne bolesti kičme se povećava. Najčešće se dijagnosticira u radno sposobnoj populaciji, što joj daje veliku socijalno - medicinsku dimenziju (2). U terapiji postoji više modaliteta liječenja. Nijedan nije idealan i veoma su česti neuspjesi prilikom liječenja. Bez obzira na tip degenerativne bolesti diska, svaka može izazvati niz, veoma intenzivnih simptoma i neuroloških ispada (3). Ovdje nećemo razmatrati morfološke karakteristike pojedinih oblika degenerativne bolesti slabinske kičme, jer je to opisano u drugim poglavljima. U ovom poglavlju ćemo analizirati epidemiološke i patofiziološke karakteristike degenerativne bolesti diska.

7.2. Epidemiologija lumbalne diskus hernije

Iako se radi o veoma često stanju, možda i najčešćem u populaciji, tačne incidenca i prevalenca lumbalne diskus hernije nisu poznate. Zapravo, studije se obično bave klinički manifestnim oblicima degenerativne

bolesti kičme. Ne uzima se u obzir procenat klinički nemanifestnih slučajeva ili onih koji se ne javljaju ljekaru (1,3). Klinički manifestna degenerativna bolest slabinske kičme je nešto češća kod muškaraca (57%). Obično se manifestira u srednjoj životnoj dobi. Studije su pokazale da je incidenca manifestne lumbalne diskus hernije oko 5 do 20 slučajeva na 1000 odraslih osoba godišnje, a najčešća je kod osoba od treće do pete decenije života, sa odnosom muškaraca i žena od 2:1. Procijenjena prevalencija simptomatske lumbalne diskus hernije iznosi oko 1 do 3% pacijenata. Prevalencija je najznačajnija u dobi od 30 do 50 godina starosti. Kod pacijenata u dobi između 25 i 55 godina života imaju 95% šanse da dobiju diskus herniju na nivoima L4-L5 ili L5-S1. Bolest diska je povezana sa bolom u leđima kod oko 5% pacijenata. U Njemačkoj prevalenca bola u donjem dijelu leđa iznosi od 30 do 40%. U Južnoj Koreji prevalenca diskus hernije, prstenaste fisure i degeneracije diska kod asimptomatskih ispitanika iznosi 81,4%, 76,1% i 75,8% (1-6).

Opterećenje lumbalnog diska u sjedećem i stojećem položaju sa fleksijom od 20 stepeni dostiže do 250% tjelesne mase. Kombinovano bočno savijanje i aksijalno rotaciono - vibraciono opterećenje dovodi do pomijeranja pulpozog jezgra prema posterolateralnom dijelu diska, što dovodi do zaključka da destabilizacija segmenta dovodi do pomijeranja diska i hernijacije (4-8).

Uočeno je da faktor tjelesne mase, odnosno BMI, ima značajnu ulogu u pojavi lumbalne diskus hernije, ali i ostalih oblika degenerativne bolesti kičme. Pokazalo se da je povezanost BMI i klinički manifestne lumbalne diskus hernije statistički značajna. Osim toga, studije su pokazale da je gojaznost povezana sa češćom pojavom rekurentne diskus hernije (3,4). Pokazalo se da gojazne osobe imaju 12 puta veću šansu da dobiju diskus herniju u odnosu na grupu pacijenata koji nisu gojazni. Neke studije pokazuju da je, kod gojaznih osoba, vjerovatnoća nastanka recidivantne diskus hernije veća za oko 30 puta (5-8).

Nadalje, na pojavu degenerativne bolesti kičme, posebno lumbalne diskus hernije ima i dijabetes. Studije su pokazale da dijabetičari imaju nekoliko puta veći rizik od lumbalne diakua hernije. Učestalost potrebe za reoperacijom je kod dijabetičara oko sedam puta veća, nego kod ostalih pacijenata (7-10).

Neka istraživanja su pokazala da je, kod pacijenata sa manifestnom lumbalnom diskus hernijom, u značajnom procentu povišen nivo triglicerida i holesterola u krvnoj plazmi (1).

Pušenje se pokazalo kao neovisan i značajan faktor za nastanak lumbalne diskus hernije. Kao što je već opisano u jednom od prethodnih poglavlja, pušenje značajno utječe na ishranu diska i ekspresiju nekih molekula, te time ubrzava degenerativni proces i usporava proces regeneracije diska (2,3).

Radna okolina, odnosno fizičko opterećenje kičme, posebno strižno opterećenje, značajno utječe na nastanak lumbalne diskus hernije. Pokazalo se da kombinirano mehaničko opterećenje kičme ima značajnu ulogu u nastanku lumbalne diskus hernije, posebno kod kombinacije aksijalnog pritiska i fleksije. Pokazalo se da naporna fizička aktivnost, posebno nefiziološka, djeluje kao najznačajniji riziko faktor za nastanak hernijacije diska (7,8). Međutim, jedan od značajnih faktora, koji povećava rizik za nastanak manifestne diskus hernije je stres. Pokazalo se da lumbalnu diskus herniju češće dobijaju radnici izloženi većem psihičkom stresu i sa nižim stepenom zadovoljstva na poslu. Interesantno je spomenuti da radnici, koji su pod pritiskom da ranije završe posao češće imaju diskus herniju (8-11).

Značajan mehanički faktor koji je povezan sa povećanom učestalosti pojave lumbalne diskus hernije je vožnja motornog vozila. Sama pozicija u automobilu je nefiziološka i povećava strižno opterećenje kičme, koje je dodatno potencirano smanjenjem lumbalne lordoze (6,8). Osim toga, same vibracije automobila imaju negativna uticaj na pulpozni nukleus i ubrzavaju njegovu degeneraciju. Ovo obično dovodi do posterolateralnih hernijacija. Ovo je razlog što je manifestna lumbalna diskus hernija česta kod profesionalnih vozača (4-6).

Međutim, novija istraživanja pokazuju da naslijeđe ima značajan uticaj na nastanak lumbalne diskus hernije. Jedna studija, koja je uključila 4000 ispitanika, pokazala je da postoji porodična povezanost u nastanku lumbalne diskus hernije. Studije su pokazale da je ekspresija Trp2 alela (*The collagen IX tryptophan allele*) povećana kod pacijenata sa manifestnom lumbalnom diskus hernijom, i to onih mlađih od 40 godina (4-7).

7.3. Etiopatogeneza degenerativne bolesti diska

Već smo u prethodnim poglavljima detaljno opisali molekularne osnove degenerativne bolesti diska. Kao što znamo, degenerativni proces na kičmi je neminovan i događa se svakom čovjeku (1). Zbog toga, postoji pojam „promjene na kičmi koje su u skladu sa dobi“. To smo

već ranije definisali. Neki faktori, koji su uključeni u etiologiju, kao što su pretjerana nefiziološka fizička aktivnost, pretjerano sjedenje, stres, gojaznost, pušenje i sl., ovaj proces mogu da ubrzaju. U tom slučaju se povećava rizik za nastanak klinički manifestnih oblika degenerativne bolesti diska. Morfološka osnova za nastanak degenerativne bolesti diska se pojavljuje već nakon samog rođenja (3-5). Pojavljuju se promjene na disku koje predisponiraju povredu, kao što su: značajno smanjenje broja kapilara koje idu sa terminalne ploče prema fibroznom prstenu, promjene u ćelijskoj morfologiji i gustoći unutar pulpozno jezgra, sitni rascjepi na stražnjoj polovini fibrozno prstena (mjesto embrionalne vaskularizacije) i sl. Sa procesom starenja pojavljuju se nove fisure uz dodatnu desikaciju samog diska, koja je potencirana i apoptozom stanica diska (6-9). Počev od druge decenije granica između fibrozno prstena i pulpozno jezgra se lagano gubi. Međutim, u ranijoj fazi života vanjski dio fibrozno prstena je intaktan i ne dozvoljava hernijaciju mekog dijela. Hernijacija nije moguća bez lediranja fibrozno prstena. Kod oko 20% pacijenata, uz pulpozno jezgro, dolazi do hernijacije i hrskavičavih završnih ploča ili njihovih dijelova (10-12).

Kod lumbalne diskus hernije najčešće se radi o posterolateralnoj hernijaciji. Bol, odnosno kliničke konsekvence koje ona uzrokuje, posljedica su dva mehanizma: mehaničke kompresije pripadajućeg nervnog korijena i hemijske iritacije. Mehanička kompresija ima nekoliko efekata: iritacija nervnih vlakana i kompresija krvnih sudova sa posljedičnom insuficijencijom mikrocirkulacije nerva i ishemijom. Hemijska iritacija je posljedica aktivacije upalne kaskade i nastanka proupalnih molekula, koje imaju nociceptivno djelovanje (2,8).

O ulozi pojedinih molekula u patogenezi degenerativne bolesti diska smo već ranije govorili. Kod ovih pacijenata dolazi do porasta nivoa proinflamatornih molekula, kao što su: IL-1, FGF, intracelularna adhezivna molekula-1, monocitni hemotaksični protein-3 (MCP-3), MCP-4, gama interferon i sl. Porast ovih molekula je zabilježen kod pacijenata sa lumbalnom diskus hernijom, posebno kod postojanja radikularnih simptoma (5-9). Kod operisanih pacijenata postoji porast nivoa FGF i njegova koncentracija je proporcionalna veličini ekstruzije diska. Posebno je izražena kod sekvestriranog diska. Zanimljivo je napomenuti da je FGF jako visok kod sekvestriranog diska i njegova koncentracija je proporcionalna brzini spontane resorpcije diska. Slično se ponašaju i ostale spomenute molekule (3,7).

Već smo naveli niz potencijalnih faktora koji su uključeni u nastanak

degenerativne bolesti diska. Ipak, vjerovatno je da se radi o multifaktorijskom poremećaju. U nastanak degenerativne bolesti diska je uključen niz molekularnih genetskih, ličnih i okolišnih faktora (3,4).

7.3.1. Genetski faktori

U posljednjih nekoliko godina je identificiran niz gena, koji su posrijedi u nastanku degenerativne bolesti diska. Uočeno je da pozitivna porodična anamneza rezultira većom vjerovatnoćom za nastanak lumbalne diskus hernije kod prvih srodnika, i to za oko 70%. Uočeno je da prvi srodnici imaju sličan obrazac degenerativnih promjena na diskovima (12,13). Slično je i sa pojavom simptoma kod prvih srodnika. Pokazalo se da je učestalost pojave bola u leđima češća kod prvih srodnika pacijenata kojima je operisana lumbalna diskus hernija. Slične rezultate su pokazale i blizanačke studije. Studije su pokazale da genetski faktori nose tri četvrtine rizika od dobijanja lumbalne diskus hernije, dok ostali okolišni faktori i opterećenje, nose oko jednu četvrtinu rizika (2). Ovo pokazuje kolika važnost genetike u nastanku degeneracije intervertebralnog diska. Identificirano je nekoliko gena koji su involvirani u nastanak degenerativne bolesti diska. Svi identificirani geni su uključeni u biosintezu molekula ključnih za održavanje integriteta normalnog diska. Nažalost, studije su provedene na ograničenom broju stanovnika, odnosno u strogo određenim etničkim grupama i shodno tome su prikazani i rezultati tih istraživanja (12-14).

Ova otkrića su značajno unaprijedila naše znanje o degenerativnoj bolesti diska. U prethodnoj tabeli je dat djelomičan prikaz gena čija je ekspresija povezana sa pojavom degenerativne bolesti diska.

Kolagen tip IX

Kolagen tip IX je dio ekstracelularnog matriksa i vezan je kovalentnom vezom za kolagen tip II. Čine dio potporne strukture matriksa. Mutacijegena koji kodiraju sintezu kolagena tipa IX su prvi koji pokazuju mutacije kod manifestne degenerativne bolesti diska. Ipak, odsustvo njihove mutacije u nekim etničkim grupama ukazuje da nisu ključni u degenerativnoj bolesti diska. Svakako, jedan od prvih događaja u degenerativnoj bolesti diska je degradacija ekstracelularnog matriksa (13,15).

Tabela 2. Molekularni i genetički faktori involvirani u etiopatogenezu degenerativne bolesti diska

Protein	Lokalizacija i funkcija u disku	Alelogeni	Udruženost sa degeneracijom diska u određenim etničkim grupama
Kolagen IX	Građa matriksa	COL9A2	Asociran sa degeneracijom diska u populacijama Finaca i Kineza
	Građa matriksa	COL9A3	Izrazito povezan sa degeneracijom diska u populaciji Finaca, ali je odsutan kod Kineza
Receptor D vit.	Glikozaminoglikani	TaqI	Jako asociran sa degeneracijom diska kod Kineza, Finaca i Japanaca
	Glikozaminoglikani	Apa	Asociran sa degeneracijom diska kod Kineza, ali ne i kod ostalih uključenih u studiju
Kolagen I	Fibrozni prsten	COLIA1	Asociran sa degeneracijom diska kod europljana
Agrekan	Osmotski gradijent pulpnog jedra	CS1	U nekim istraživanjima udružen sa degeneracijom diska, dok u drugim nije
MMP-3	Degradacija matriksa	5A/6A	Asociran sa degeneracijom diska u azijskoj populaciji

Receptori vitamina D

Uloga receptora vitamina D u metabolizmu kostiju je dobro poznata. Različiti alelogeni su uključeni u mehanizam rezistencije na vitamin D, te su uključeni u bolesti kao što je rahitis i osteoartritis. Povezanost mutacije alela za receptor vitamina D i degenerativne bolesti diska prvi put je uočena u finskoj populaciji. Vjerovatno utječu na proces sinteze glikozaminoglikana i time remete funkciju ekstracelularnom matriksu (12). Čak kod 15% osoba u određenim porodičnim skupinama pokazuje mutacije ovog alela. Ove osobe su pokazale povećanu učestalost pojave manifestne degenerativne bolesti diska. Mutacija ovog alela povećava rizik za nastanak manifestne degenerativne bolesti diska za oko 2,6 puta. Rezultati ovakvih istraživanja pokazuju da su navedeni geni veoma involvirani u patogenezu degenerativne bolesti diska (14).

Kolagen tip I

U ekstracelularnom matriksu diska preovladava kolagen tipa I, koji obuhvata oko 70% suhe mase fibroznog prstena. Time osigurava čvrstoću i veću toleranciju na tlačno opterećenje diska. Stoga, pojava polimorfizma i različitih varijanti kolagena tipa I značajno se odražava na funkciju diska (13). Kolagen tip I gradi trostruku zavojnicu i pojava polimorfizma u strukturi dovodi do promjena u samom načinu vezivanja zavojnica, čime se mijenja funkcionalna sposobnost kolagena. Ovo se direktno odražava na funkciju samog matriksa, odnosno na čvrstoću diska (15).

Agrekan

Agrekan je primarni proteoglikan koji se nalazi u intervertebralnom disku i od vitalne važnosti je za normalnu funkciju diska. Hidrofilnost proteoglikana pruža elastičnost zdravom disku. To se prezentira visokim sadržajem vode u disku na T2 sekvencama na MRI snimcima (16). Podjedinica agrekana poznata kao CS1 često pokazuje polimorfizme. Promjene u ovoj podjedinici mijenja njenu sposobnost da veže proteoglikane, koji su neophodni za održavanje hidrofilnosti diska. Promjene strukture ove molekule su prvi puta uočene u ženskoj japanskoj populaciji. Mutacija se obično sastoji od veće učestalosti ponavljanja navedene sekvence, čime se smanjuje sposobnost diska da vezuje vodu (12-14).

Matriks metaloproteinaza - 3

Matriks metaloproteinaze su uključene u proces degradacije ekstracelularnog matriksa. Zbog toga se sumnja da su geni koji kodiraju sintezu ovih enzima uključeni u proces nastanka degenerativne bolesti diska. Gen promotor MMP-3 sadrži uobičajeni polimorfizam koji je povezan sa alelom 5A i pokazuje dva puta više aktivnosti od promotora povezanog sa alelom 6A. Može se zaključiti da je 5A fenotip povezan sa većom ekspresijom proteina i degeneracijom diska (16). Ekspresija ovog gena je posebno visoka u starijoj populaciji. Njegova ekspresija je rijetka kod mladih. Ekspresija ovog gena udružena sa djelovanjem faktora okoline značajno povećava rizik od manifestne degenerativne bolesti diska (12).

Uočeno je da je isušivanje ili desikacija diska povezana sa ekspresijom određenih alela agrekana, kolagena tipa I, kolagena tipa IX, kolagena tipa XI, IL-1 i IL-18. Uočena je povezanost između hernije diska i ekspresije alela agrekana, kolagena tipa IX i kolagena tipa XI. Suženje intervertebralnog prostora je povezano sa ekspresijom alela agrekana (15,16).

Starenje ćelija

Izvorna defincija starosti ćelije je tačka na kojoj se ćelija prestaje dijeliti. Postoje dva razloga za prestanak sposobnosti dijeljenja ćelije, a to su: replikativna senescencija (RS) i prerano stresom izazvano starenje (SIPS). RS nastaje kao posljedica gubitka telomera i ponavljajuće sekvence na krajevima hromozoma. U toku replikacije dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), neke od termalnih sekvenci svakog od hromozoma se gube svakim narednim krugom replikacije (14-16). Telomere osiguravaju da izgubljeni dio ne bude u kodnom slijedu vitalnom za ćelijsku funkciju. U slučaju gubitka telomerne regije, kodirajuće regije hromozoma nisu zaštićeni i mogu biti izgubljeni tokom replikacije. U slučaju ponavljanih oštećenja ćelija gubi važne DNK sekvence i gubi sposobnost replikacije, ali ostaje živa i metabolički aktivna. Drugi mehanizam je SIPS i podrazumijeva jednostavniji mehanizam nepopravljivog oštećenja DNK uzrokovanih kisikovim radikalima, mehaničkim povredama i oslobađanjem proupalnih citokina, koji dovode do poremećaja ćelijske funkcije i replikacije. U ovom procesu značajnu ulogu ima enzim povezan sa senescencijom (sa senescencijom povezana b-galaktozidaza) (16-19)

Smanjena proizvodnja matriksa

Sa vremenom može doći do promjene u ćelijskoj aktivnosti, te posljedične promjene sastava i koncentracije proteina ekstracelularnog matriksa i proteoglikana. Značajni faktori za nastanak degenerativne bolesti diska su desikacija i fibroza, kao odraz smanjene sposobnosti ćelija diska za održavanje normalnog izvanćelijskog fenotipa, uprkos prisustvu i aktivnosti mitogenih faktora, kao što su: trombocitni faktor rasta, IGF-1 i FGF u ranoj fazi degradacije diska (13-15). U ovoj fazi se smanjuje i sinteza kolagena tipa II. Smanjenje sinteze molekula matriksa je praćeno smanjenjem umrežavanja kolagenih vlakana, čime dolazi do slabljenja strukturnog integriteta pulpozno jezgra (16,18). Osim toga, reaktivni porast sinteze kolagena tipa I i X rezultira pojavom fibroze pulpozno jezgra i gubitkom jasne granice između fibroznog prstena i pulpozno jezgra. Degradacijom diska smanjuje se sinteza agrekana (13-15).

Povećana proizvodnja proteolitičkih enzima sa smanjenom proizvodnjom ekstracelularnog matriksa u degenerisanom disku ubrzava degenerativni proces. MMP su enzimi ovisni o izvanćelijskom cinku i trebaju aktivaciju da bi ispoljili svoju proteolitičku aktivnost (14). MMP je posebno intenzivno proučavan i proučava se u degenerisanom disku. Pored direktnog oštećenja, može aktivirati i druge, proteolitičke enzime koji doprinose daljoj degradaciji diska. Posebno su aktivni MMP 1,8 i 13 koji funkcionišu kao kolagenaze, zatim MMP 2 i 9 koji razgrađuju denaturirani kolagen, te MMP-3 koji razgrađuje nekolageni proteinski matriks (15-19). Složenost i raznolikost funkcije ove porodice enzima najbolje se vidi na primjeru enzima MMP-19. Ovaj enzim je sposoban za cijepanje agrekana, protein oligomerne matrice hrskavice (COMP), kolagene tipa I i IV, te fibronektina. Njegove proteolitičke aktivnosti su sekundarne u odnosu na druge izvan ćelijske funkcije (1,10,12). On spriječava stabilizaciju kapilarnih struktura i omogućava da se zdravi diskovi zadrže avaskularni. Omogućava da IGF-1 izvrši svoje antiapoptotsko i mitogeno djelovanje inaktivirajući protein koji veže IGF. Smanjena aktivnost MMP-19 pogoduje degenerativnom fenotipu dopuštajući vaskularni rast i veću stopu apoptoza (17-20).

U degenerisanim diskovima je pojačana aktivnost familije enzima poznatih kao ADAMTs (A dezintegrin i metaloproteinaza sa motivima trombospondina). Pokazalo se da su ovi enzimi uključeni u raspadanje i regresiju herniranih diskova. Istraživanja su pokazala njihovo prisustvo u normalnom disku, ali i povećanu ekspresiju u herniranom disku (9-11).

Katepsini su proteaze aktivne u kiselom okruženju. Katepsini D i L pokazuju pojačanu ekspresiju u područjima diska koji pokazuju žarišnu degeneraciju i djeluju u fibroznom prstenu. U degenerisanim diskovima postoji povećana aktivnost katepsina G. Katepsini idealno funkcioniraju u degenerisanom disku zbog blago kiselog miljea (9,11).

Ekspresija proinflamatornih citokina

Citokini su mali proteini koji funkcioniraju unutar i između ćelija, obično kao signalne molekule. Osim lokalnog veoma su bitni za komunikaciju između udaljenih ćelija i tkiva, ali kao medijatori u upalnom odgovoru i boli. Citokini su nus proizvod i direktno potiču upalnu reakciju (1-3).

Interleukin-1 je proinflamatorni citokin koji je veoma prisutan u degenerisanom disku. Doprinosi ispoljavanju degenerativnog fenotipa inhibicijom stvaranja ekstracelularnog matriksa, povećavanjem proizvodnje razgrađujućih enzima i uspostavljaajući pozitivnu povratnu spregu za dalju proizvodnju citokina (14-16). IL-1 ima i u normalnom disku i kontrolira se pomoću ravnoteže dva receptora: aktivirajućeg receptora (IL-1RI) i inhibicijskog receptora (IL-1Ra). Kod degenerativnog procesa ova ravnoteža je narušena. Ovaj efekat je manje važan od nociceptivnog djelovanja IL-1 (2-4).

TNF je značajan u nocicepciji, nadražujućim djelovanjem na susjedne radikse. Porast nivoa TNF u degenerisanom disku doprinosi pridruženoj boli kod nekih pacijenata, posebno nakon urastanja slobodnih nervnih završetaka u pukotine fibroznog prstena (4-6).

Ekspresija ostalih citokina, IL-6 i IL-8 su također istraživani. Studije su pokazale povećanu ekspresiju ovih citokina u degenerisanim diskovima. Manje se zna o ulozi ovih citokina u posredovanju bolom i upalnom reakcijom. Citokini čine privlačnu terapijsku metu, s obzirom na njihovu ulogu u medijaciji bola (7-9).

Apoptoza

Apoptoza je programirana ćelijska smrt. To je najjednostavnija definicija. Brojnost ćelija u disku se smanjuje sa procesom starenja, dijelom zbog degeneracije diska, dijelom zbog programirane smrti ćelija (17). Postoje brojni mehanizmi koji uvode ćeliju u apoptozu, kao što su: mehanički uzroci i biohemijski podražaji, djelovanje azotnog oksida, nedostatak hranjivih sastojaka u disku i sl. Postoji niz enzima uključenih u apoptozu, koji se nazivaju kaspaze (18,19). Prvi mehanizam aktivacije apoptoze uključuje vezivanje liganda na jedan od receptora smrti, kao

što je Fas receptor ili CD95. Vezivanje liganda dovodi do aktivacije grupe intracelularnih enzima, poznatih kao kaspaze, koji cijepaju proteine citoplazme i ćelijske jezgre, dovodeći do poremećaja vitalnih ćelijskih funkcija i smrti ćelije. Još jedan mehanizam apoptoze uključuje inhibicijom bcl-2 proteina i sekundarnom aktivacijom kaspaza (18-20).

Urastanje neronih vlakana

Iako su zdravi intervertebralni diskovi vaskularni i aneuralni, histološkim analizama je dokazano urastanje nervnih vlakana i sitnih krvnih sudova u degenerisane diskove. Ovi slobodni nervni završeci posreduju u nastanku i transmisiji bola. U zdravim diskovima intaktni agrekan inhibira urastanje nervnih završetaka (20,21). On je prva linija odbrane od urastanja nervnih vlakana. To se pokazalo i u eksperimentima na ćelijskim kulturama. U odnosu sa agrekanom i endotelne ćelije se ponašaju slično kao i neuriti. Agrekan kod zdravih diskova inhibira rast endotela, dok je deglikolizirani agrekan manje inhibitoran. Razgradnja ekstracelularnog matriksa je involvirana u patogenezu urastanja neurita i krvnih sudova (9-13). U ovaj proces je uključen neurogeni faktor rasta (NGF). Osim njega, u ovaj proces je uključen moždani faktor rasta (BDGF). Ima sličan efekat kao i prethodni u rastu i preživljavanju osjetnih neurona. Povezan je sa vlaknima koji prenose osjetne impulse. NGF proizvode ćelije krvnih sudova i time potenciraju rast neurita. BDGF proizvode ćelije diska i njegova ekspresija korelira sa stepenom degeneracije (17-21).

7.3.2. Faktori koji nisu povezani sa genima

Postoje faktori koji utječu na degenerativnu bolest diska, a nisu povezani sa genima. U ove faktore spadaju: pušenje, starenje, pretilost, visina, fizička aktivnost i sl (2,3).

Pušenje

Pokazalo se da pušenje značajan riziko faktor za nastanak degenerativne bolesti diska, i to neovisno o ostalim faktorima. Pušenje značajno ubrzava degenerativni proces na disku i povećava mogućnost nastanka hernijacije (2,4). Pušenje uzrokuje sužavanje krvnih sudova i smanjuje dopremanje hranjivih materija u disk. Nikotin djeluje kao inhibitor sinteze vanćelijskog matriksa i ćelijske proliferacije u pulpoznom jezgru. Studije su pokazale da pušenje smanjuje proces fibroze u vanjskom (fibroznom) prstenu diska. Smanjena sinteza kolagena je predisponirajući faktor

za traumu i degenerativne promjene koje dovode do hernijacije diska. Pušenje remeti difuziju hranjivih materija u disk, ali značajno smanjuje proizvodnju metabolita i pogoršava ćelijski metabolizam, te smanjuje brzinu dopremanja u disk (20-26).

Fizičko opterećenje

Povećano fizičko opterećenje povećava mogućnost nastanka hernijacije. Studija Ahsana i saradnika je pokazala da postoji povezanost između fizičkog opterećenja i nastanka hernijacije. Od ostalih faktora značajnim su se pokazali naporan rad, radno vrijeme duže od 8 sati i stres na poslu. Istraživanja su pokazala da su ekstremno savijanje prema naprijed, kumulativna izloženost dizanju utega i nošenje tereta, povezani sa lumbalnom hernijom diska (5-8).

Statičko aksijalno opterećenje

Hernija diska ne mora biti povezana sa uznapredovalom degenerativnom bolesti diska. Postoje hernijacije koje su uzrokovane statičkim, odnosno aksijalnim preopterećenjem. Tipičan primjer je sjedalački način života. Posebno je čest kod mlađih ljudi. Za sada se ne zna da li za ovakve hernijacije postoji nasljedna predispozicija (2-4).

Starenje

Na proces starenja diska utječu mnogi faktori rizika, poput naslijeđa, gojaznosti, ishrane, mehaničkog opterećenja, traume, pušenja i upale, kao i katabolički enzimi. Zbog toga starenje dijelimo u dvije grupe: starenje povezano ili koje nije povezano sa genima. Postoje uvjerljivi dokazi da se učestalost pojave hernije diska povećava sa godinama (5,7). To je rezultat starenja ćelija diska i smanjene sinteze molekula matriksa, ili njihove povećane razgradnje. Te stanice inhibiraju proliferaciju, ali su i dalje metabolički aktivne. Krvne žile nalaze se u najudaljenijim slojevima fibroznog prstena. Ostatak diska i pulpozni nukleus nemaju krvne žile. Stoga su ćelije izložene ograničenom opskrbi kisikom i hranom, što dovodi do povezanosti anaerobnog metabolizma sa povećanom acidozom (6-9).

Visina

Visina je značajan faktor rizika kojeg određuju i genetski i okolišni faktori. Znamo da je visina uveliko determinisana genima. Ali ovdje značajnu ulogu imaju faktori okoliša. Najosjetljiviji period u djelovanju vanjskih faktora na visinu je djetinjstvo. Nepovoljni faktori okoliša mogu inhibirati rast djece (2,4). Od ovih faktora je ishrana (naprimjer

nedostatak bjelančevina). Ovdje spadaju i dječije bolesti. Utvrđeno je da visina značajno utječe na pojavu hernije diska. Ispitanici muškog spola visine 180 cm i više imaju veću vjerovatnoću za odbijanje lumbalne diskus hernije, u odnosu na uzorak 10 cm nižih ispitanika (1,2).

Pretilost

Pretilost može biti povezana sa genetskim faktorima i faktorima ponašanja. Pretilost (posebno raspodjela masnoće u trupu tijela) je povezana sa biomehaničkim promjenama koje uzrokuju niz bolesti kičme poput degeneracije diska, hipertrofije spinalnih ligamenata, osteoartritisa, hernije diska i stenoze kičmenog kanala (6-9).

Reference

1. Roughley PJ. Biology of intervertebral disc aging and degeneration: involvement of the extracellular matrix. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29:2691.
2. Smith LJ, Fazzalari NL. The elastic fibre network of the human lumbar anulus fibrosus: architecture, mechanical function and potential role in the progression of intervertebral disc degeneration. *Eur Spine J* 2009; 18:439.
3. Alyas F, Turner M, Connell D. MRI findings in the lumbar spines of asymptomatic, adolescent, elite tennis players. *Br J Sports Med* 2007; 41(11):836-41.
4. Kepler C, Ponnappan KR, Tannoury AC, Risbud VM, Anderson GD. The molecular basis of intervertebral disc degeneration. *The Spine Journal* 2013; (13):318-30
5. Carragee EJ, Don AS, Hurwitz E et al. 2009 ISSLS prize winner: does discography cause accelerated progression of degeneration changes in the lumbar disc: a ten-year matched cohort study. *Spine* 2009; 34:2338-45.
6. Freemont AJ. The cellular pathobiology of the degenerate intervertebral disc and discogenic back pain. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:5-10.
7. Risbud MV, Schaer TP, Shapiro IM. Toward an understanding of the role of notochordal cells in the adult intervertebral disc: from discord to accord. *Dev Dyn* 2010; 239:2141-8.
8. Hunter CJ, Matyas JR, Duncan NA. The notochordal cell in the nucleus pulposus: a review in the context of tissue engineering. *Tissue Eng* 2003; 9:667-77.
9. Videman T, Saarela J, Kaprio J et al. Associations of 25 structural, degradative, and inflammatory candidate genes with lumbar disc desiccation, bulging, and height narrowing. *Arthritis Rheum* 2009; 60:470-81.
10. Jim JJ, Noponen-Hietala N, Cheung KM et al. The TRP2 allele of COL9A2 is an age-dependent risk factor for the development and severity of intervertebral disc degeneration. *Spine* 2005; 30:2735-42.
11. Chan D, Song Y, Sham P, Cheung KM. Genetics of disc degeneration. *Eur Spine J* 2006; 15(3 Suppl):317-25.
12. Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H et al. The association of lumbar disc disease

- with vitamin-D receptor gene polymorphism. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A:2022-8.
13. Yuan HY, Tang Y, Liang YX et al. Matrix metalloproteinase-3 and vitamin D receptor genetic polymorphisms, and their interactions with occupational exposure in lumbar disc degeneration. *J Occup Health* 2010; 52:23-30.
 14. Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83:491-5.
 15. Cs-Szabo G, Ragasa-San Juan D, Turumella V et al. Changes in mRNA and protein levels of proteoglycans of the anulus fibrosus and nucleus pulposus during intervertebral disc degeneration. *Spine* 2002; 27:2212-9.
 16. Sive JI, Baird P, Jeziorski M et al. Expression of chondrocyte markers by cells of normal and degenerate intervertebral discs. *Mol Pathol* 2002; 55:91-7.
 17. Jimbo K, Park JS, Yokosuka K et al. Positive feedback loop of interleukin-1beta upregulating production of inflammatory mediators in human intervertebral disc cells in vitro. *J Neurosurg Spine* 2005; 2:589-95.
 18. Cui LY, Liu SL, Ding Y et al. IL-1beta sensitizes rat intervertebral disc cells to fas ligand mediated apoptosis in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28:1671-6.
 19. Igarashi T, Kikuchi S, Shubayev V, Myers RR. 2000 Volvo Award winner in basic science studies: Exogenous tumor necrosis factor alpha mimics nucleus pulposus-induced neuropathology. Molecular, histologic and behavioral comparisons in rats. *Spine* 2000; 25:2975-80.
 20. Ahn SH, Cho YW, Ahn MW, et al. mRNA expression of cytokines and chemokines in herniated lumbar intervertebral discs. *Spine* 2002; 27:911-7.
 21. Lee S, Moon CS, Sul D et al. Comparison of growth factor and cytokine expression in patients with degenerated disc disease and herniated nucleus pulposus. *Clin Biochem* 2009; 42: 1504-11.
 22. Vernon-Roberts B, Moore RJ, Fraser RD. The natural history of age-related disc degeneration: the influence of age and pathology on cell populations in the L4-L5 disc. *Spine* 2008; 33:2767-73.
 23. Liebscher T, Haefeli M, Wuertz K et al. Age-related variation in cell density of human lumbar intervertebral disc. *Spine* 2011; 36:153-9.
 24. Kohyama K, Saura R, Doita M, Mizuno K. Intervertebral disc cell apoptosis by nitric oxide: biological understanding of intervertebral disc degeneration. *Kobe J Med Sci* 2000; 46:283-95.
 25. Ha KY, Koh IJ, Kirpalani PA et al. The expression of hypoxia inducible factor-1alpha and apoptosis in herniated discs. *Spine* 2006; 31:1309-13.
 26. Zhao CQ, Jiang LS, Dai LY. Programmed cell death in intervertebral disc degeneration. *Apoptosis* 2006; 11:2079-88.