



# O CONCEITO DE DISCÓLISE NAS DISCOPATIAS DEGENERATIVAS

Michel Revel

Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,  
Université René Descartes, Service de Rééducation et de Réadaptation  
de l'Appareil Locomoteur et des Pathologies du Rachis

---

## RESUMO

---

A degenerescência do disco intervertebral tem múltiplas expressões radiológicas e é provavelmente multifactorial, mas é considerada habitualmente como uma entidade unívoca. Dentro dos factores de deterioração, os factores mecânicos foram os mais bem estudados e parecem ser capazes de desencadear e agravar os diferentes componentes da degenerescência discal. A degenerescência discal parece depender também de influências genéticas, em relação com uma provável mutação no gene do colagénio IX, um polimorfismo no gene dos agrecanos e ainda um polimorfismo no gene dos receptores da vitamina D. As células do disco intervertebral produzem numerosas citoquinas com actividade catabólica e actividade anabólica. Um dos elementos da degenerescência discal poderia ser a rotura do equilíbrio entre as citoquinas pró-inflamatórias com actividade catabólica (IL 1, TNF  $\alpha$ ...) e as citoquinas com actividade anti-inflamatória e anabólica (IL 10, IL1 Ra, factores de crescimento...). O elemento motor da destruição da matriz discal é um desequilíbrio entre a acção das metaloproteinasas (colagenases, estromelisinases e gelatinases) e dos seus inibidores. É este processo de discólise que caracteriza as «discopatias activas». Estas comportam um estreitamento do disco intervertebral em poucos meses e um sinal, na RMN, de edema dos pratos vertebrais, em redor da discopatia. Elas associam-se a um quadro clínico pseudo-inflamatório com agravamento da dor matinal. As fases de discopatia activa com predomínio de condrólise constituem um quadro particular de lombalgia crónica incapacitante, sensível aos anti-inflamatórios não esteróides e à corticoterapia, particularmente local. A evidência da existência de uma discopatia activa tem, não só pertinência clínica e terapêutica, mas também científica, por permitir compreender melhor os processos de deterioração discal.

**Palavras-chave:** Lombalgias; Discopatia degenerativa; Discólise; Fisiopatologia

---

---

## ABSTRACT

---

Intervertebral disk disease has multiple radiological expressions and is probably multifactorial, although being generally considered univocal. Mechanical factors have been the best studied etiological factors and appear to be capable of starting and aggravating the different components of disk degeneration. This process also depends on genetic influences such as a collagen type IX mutation, a polymorphism in the aggrecan gene and a polymorphism in the vitamin D receptor gene. Intervertebral disk cells produce numerous cytokines with catabolic and anabolic activity. One of the elements of disk degeneration could be the unbalance between catabolic/inflammatory cytokines (IL 1, TNF  $\alpha$ ...) and anabolical/antiinflammatory cytokines (IL 10, IL1 Ra, growth factors...). The main driver force of disk matrix destruction is the unbalance between metaloproteases (collagenases, stromelysines and gelatinases) and its natural inhibitors. It is this process that characterizes the active disk disease. It implies a reduction in the radiological intervertebral space in a few months and a vertebral plate oedema sign in MRI, around degenerated disks. This is clinically manifested as pseudo-inflammatory pain, with increased severity during the morning. These periods of active disk disease respond to non steroidal anti-inflammatory drugs and to steroids, particularly when locally administered. The evidence of the existence of an active disk disease has not only clinical and management pertinence but also scientific, as it allows to better understand the process of disk destruction.

**Keywords:** Back pain; Disk degeneration; Discolysis; Physiopathology.

---

## O CONCEITO DE DISCÓLISE NAS DISCOPATIAS DEGENERATIVAS

Michel Revel\*

### Introdução

«Discopatia Degenerativa» é um termo genérico utilizado para designar a deterioração discal, não resultante de um reumatismo inflamatório ou de uma infecção. Desta forma, compreende as alterações estruturais relacionadas com o desgaste, com o envelhecimento e com a artrose, levando-nos a pensar que todos estes contextos resultam de um processo comum. A degenerescência discal tem, todavia, múltiplas expressões: anatómica (nível único ou múltiplo, predominância osteofítica ou discolítica...), evolutiva (lenta, progressiva ou rápida), clínica (dolorosa ou não). Será lógico e pertinente agrupar na mesma entidade as discopatias que surgem no adulto jovem, juntamente com as lesões vertebrais de distrofia raquidiana do crescimento, as discopatias que cursam com pouco estreitamento do disco e muita proliferação óssea na vizinhança da Doença de Forestier, as discopatias muito lentamente progressivas, associadas a uma anomalia da charneira ou de uma artrodese, ou as discopatias caracterizadas por um estreitamento discal significativo em poucos meses, bem como por erosão dos pratos vertebrais adjacentes semelhante à que podemos ver numa espondilite infecciosa?

Até ao momento, todos os estudos consagrados à discopatia comum consideraram de forma unívoca a degenerescência discal, sem ter em conta as suas particularidades anatómicas, clínicas e evolutivas. Estes vieram, sem dúvida, fornecer conhecimentos importantes sobre as modificações estruturais e funcionais do disco, bem como dos factores potenciais da deterioração, mas parece-nos necessário ir para além da noção de «degenerescência» com o objectivo de um maior rigor clínico. É no sentido da decomposição do significado da degenerescência discal que propomos o conceito de degenerescência activa.

\*Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université René Descartes, Service de Rééducation et de Réadaptation de l'Appareil Locomoteur et des Pathologies du Rachis

### Modificações Estruturais e Funcionais na Discopatia Degenerativa

As modificações estruturais e funcionais da discopatia degenerativa integram as modificações morfológicas da estrutura discal, as modificações da biologia celular e dos seus produtos de secreção e as modificações da matriz extracelular.

#### Alterações morfológicas

A desidratação do núcleo pulposo é uma manifestação constante e precoce, enquanto que o aparecimento de fissuras e de fendas no anel fibroso é provavelmente mais tardio, bem como o aparecimento de neovascularização e inervação das zonas periféricas.

As modificações da placa da cartilagem hialina e do osso subcondral podem constituir um factor importante de perturbação do metabolismo das células discais. Sob a influência de traumatismos de repetição ou no contexto de sequelas de uma distrofia raquidiana do crescimento, podemos observar esclerose do osso subcondral, fissuras e calcificações anormais da placa de cartilagem hialina. Estes rearranjos podem constituir um obstáculo à difusão de oxigénio e da glicose para o disco, com acumulação de ácido láctico e diminuição do pH.<sup>1-4</sup>

#### Modificações celulares

No plano morfológico, verifica-se um aumento da densidade celular, com distribuição em agregados dentro do núcleo pulposo e na parte interna do anel fibroso<sup>5</sup>. Ao mesmo tempo observa-se um fenómeno de apoptose dos condrócitos da porção periférica e sobretudo dos da parte cartilaginosa.<sup>6-9</sup>

#### Alterações da matriz extracelular

A síntese de proteoglicanos diminui, em particular a dos grandes agregados (agrecanos). Assiste-se também a um aumento da razão sulfato de queratina/sulfato de condroitina e a uma síntese aumen-

tada de fibronectina dentro do núcleo pulposo e do anel fibroso.<sup>10</sup> A fibronectina poderia, através de alguns dos seus fragmentos libertados na matriz, induzir uma diminuição da síntese de agreganos e um aumento da síntese de metaloproteínas.<sup>11</sup>

No que se refere ao colagénio, após um aumento da sua expressão durante os estádios iniciais da degenerescência, assiste-se a uma perda progressiva em quantidade e a uma modificação na qualidade: o colagénio tipo I, IV e X surge no núcleo pulposo e na parte interna do anel fibroso, enquanto que o colagénio tipo II diminui no núcleo pulposo e nos pratos cartilaginosos. A organização da rede de fibras de colagénio torna-se heterogénea.

### Citoquinas celulares do disco intervertebral

As células do disco são capazes de segregar a maior parte das citoquinas pró-inflamatórias implicadas em actividades catabólicas (IL1  $\alpha$  e  $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , MCP1, MIP-1a, PGE2, PLA2, NO...) e anti-inflamatórias, implicadas em actividades anabólicas (IL10, IL1 Ra, TGF $\alpha$ , EGF, IGF, FGF...). É provável que um desequilíbrio entre a síntese e a produção de mediadores do catabolismo e de mediadores de actividade anabólica possa ser um dos factores iniciais da degenerescência discal.<sup>10,12-17</sup>

### Modificações das enzimas da matriz

A matriz extracelular comporta as collagenases 1, 2 e 3, que degradam, respectivamente, os colagénios tipo I, II e III, a estromelisina (MMP3), as gelatinases A e B e as agreganases que degradam os proteoglicanos. Estas metaloproteínases são normalmente inibidas pelos inibidores tecidulares das metaloproteínases presentes na matriz e possivelmente activadas localmente por factores de stress mecânico e por certas citoquinas como a IL1 e fragmentos Fn-fs da fibronectina.<sup>18,19</sup>

É possível que o estreitamento do disco induzido pela discólise resulte de um aumento da produção das metaloproteínases<sup>20</sup> ou de um desequilíbrio entre a síntese de metaloproteínases e a dos seus inibidores presentes na matriz extracelular ou de uma anormal activação dentro da matriz da IL1 ou do Fn-fs.<sup>11</sup>

### Papel das Forças Mecânicas

O papel das forças mecânicas tem sido estudado de acordo com diferentes modelos: nos últimos

discos lombares no homem<sup>21,22</sup> e nos animais,<sup>23-25</sup> a partir de sistemas de compressão localizados sobre os discos da cauda de rato,<sup>26-28</sup> a partir de pressões hidrostáticas exercidas sobre o tecido discal<sup>29</sup> e através do estiramento aplicado directamente sobre as células discais em cultura.<sup>30</sup>

Os principais efeitos observados são uma diminuição dos proteoglicanos, variável com a intensidade do estreitamento,<sup>31</sup> um aumento do colagénio tipo I e diminuição do colagénio tipo II na parte central do disco, uma activação das MMP2<sup>28,32</sup> e MMP3, apoptose celular correlacionada com a amplitude e a duração das forças aplicadas<sup>7,26</sup> e uma produção de mediadores inflamatórios, bem como um aumento da produção de NO, acompanhado por um aumento da sensibilidade à IL1.<sup>30,33</sup>

### Influência dos Factores Genéticos

A sua importância foi revelada depois dos primeiros estudos em gémeos homozigóticos.<sup>34</sup> Reforçando estes estudos, sabe-se que o aparecimento de hérnias discais precoces é cinco vezes mais frequente quando existem antecedentes familiares de hérnia discal.<sup>35</sup>

A ideia da existência de uma predisposição genética na degenerescência lombar foi reforçada pela evidência de mutações nos genes que codificam o colagénio tipo IX no homem e os colagénios tipo IX e II no animal.<sup>36-38</sup> Além disso, foi evidenciado um polimorfismo no gene do agregano<sup>39</sup> e no gene do receptor da vitamina D.<sup>40</sup>

Estas modificações genéticas parecem afectar de forma particular a placa cartilaginosa do disco e poderiam ser, numa fase inicial, causadoras de distrofia raquidiana do crescimento.<sup>41</sup> A discopatia seria então secundária às perturbações das trocas nutritivas de uma placa cartilaginosa deteriorada pela distrofia do crescimento<sup>1</sup>.

Em resumo, as duas últimas décadas trouxeram-nos numerosas descobertas no que respeita a possíveis factores mecânicos, bioquímicos e genéticos da degenerescência discal. Estas descobertas surgem-nos, todavia, como peças de um puzzle no qual falta reconstruir o desenho final. O passo mais pertinente é de as tentar relacionar com as observações clínicas e com os objectivos terapêuticos estabelecidos. De facto é provável que a discopatia degenerativa seja multifactorial e um certo número de quadros clínicos poderiam resultar da influência de factores causais específicos:

- as compressões mecânicas repetidas e os processos de envelhecimento poderiam ser determinantes nas discopatias lentas, progressivas e com predominância da produção osteofítica;
- as discopatias que surgem no indivíduo jovem, junto a pratos vertebrais modificados por uma distrofia raquidiana do crescimento, poderiam ser induzidas por determinantes genéticos que geram anomalias do colagénio e dos proteoglicanos. A discopia seria então resultante dos distúrbios de difusão do osso para o disco;
- a discólise rápida poderia resultar principalmente de uma rotura do equilíbrio entre as proteases da matriz e os seus inibidores naturais, sob a influência de um excesso de citocinas pró-inflamatórias e pró-catabólicas, e de uma insuficiência de factores de crescimento.

Mesmo que esta separação com base nos factores fisiopatológicos supostamente causais seja hipotética e pouco sistemática, ela permite distinguir os diferentes contextos de lombalgias discais clinicamente pertinentes e melhorar as decisões terapêuticas. É neste contexto que o conceito de discólise activa parece-nos enriquecer a marcha diagnóstica de uma lombalgia comum persistente e incapacitante.

## O Conceito de Discopia Activa

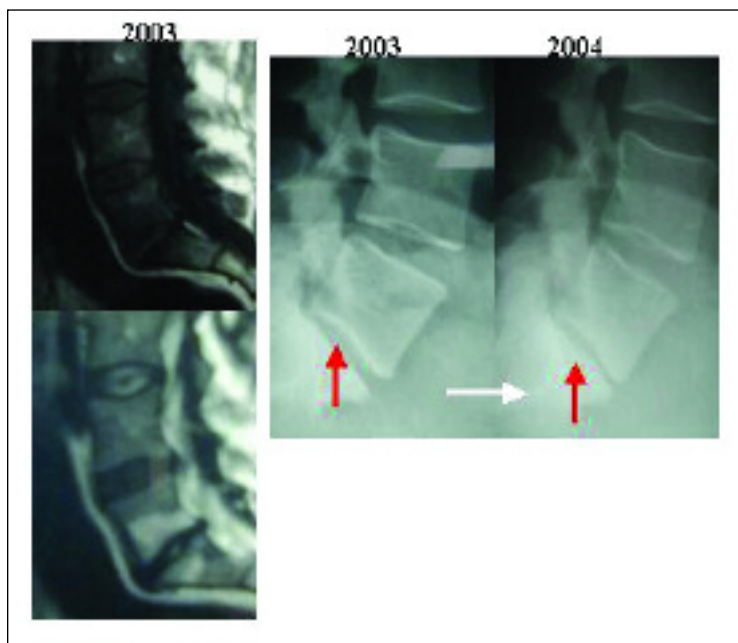
Se considerarmos a degenerescência discal segundo uma definição simplesmente descritiva e estática com base na sua expressão radiológica (com diminuição da altura do disco, osteofitose e esclerose do osso subcondral) ela não se correlaciona com a presença de uma lombalgia. Contudo, foi sugerido que a rapidez do estreitamento do espaço intervertebral, avaliado pela comparação da altura discal em radiografias sucessivas, é variável de um indivíduo para outro e num mesmo indivíduo ao longo da evolução da lombalgia, podendo existir uma relação entre a rapidez do estreitamento e a intensidade das dores.<sup>42</sup> Não é raro observarmos, fora do contexto de reumatismos inflamatórios, microcristalinos, de infecção, de terapêutica intradiscal ou cirurgia, estreitamentos discais de aparecimento rápido, que surgem simultaneamente à recrudescência da lombalgia. Tínhamos proposto o termo de discopia destrutiva rápida (DDR) para os estreitamentos discais superiores ou iguais a 50% da altura inicial em menos de dois anos.<sup>43</sup> Estas discólises rápidas relembram as con-

dropatias periféricas rápidas como a coxopatia destrutiva rápida (CDR) e sugerem uma abordagem da discopia degenerativa próxima daquela cada vez mais praticada na artrose dos membros. Admite-se, efectivamente, que a destruição da cartilagem periférica corresponda às fases agudas da artrose (surtos inflamatórios), as quais não são acompanhadas por parâmetros biológicos e histológicos de inflamação, mas apresentam um padrão de dor, derrame articular e participação de citocinas pró-inflamatórias que caracterizam um estado evolutivo da artrose muito próximo da artrite.

As dificuldades encontradas relativamente aos discos intervertebrais prendem-se com o facto destes não possuírem uma cavidade articular e, consequentemente, não possuírem líquido sinovial (contrariamente às articulações interapofisárias posteriores).

Para além da rápida redução do espaço intervertebral, revelada pela comparação de duas radiografias de perfil com intervalo de alguns meses, o sinal da RMN no osso subcondral e as modificações clínicas da lombalgia permitem considerar a possibilidade de uma progressão «activa» da discopia semelhante ao «surto inflamatório» da artrose.

A presença, na RMN, de um hiposinal em T1 e de um hipersinal em T2, nos pratos vertebrais adjacentes a uma discopia, com pouco ou nenhum sinal de água no interior do tecido discal, designado como estágio 1 na classificação de Modic,<sup>44</sup> poderia ter o mesmo significado que o sinal observado no osso subcondral de certas artroses periféricas com surtos inflamatórios e diminuição do espaço articular. As relações entre estas modificações de sinal na RMN e a discólise propriamente dita são contudo difíceis de precisar. Quando a discopia está muito evoluída, este sinal na RMN poderia traduzir uma reacção edematosa, microtraumática, do osso dos pratos vertebrais devido à diminuição da capacidade de absorção discal dos choques mecânicos. Contudo, o sinal de edema poderá também ser encontrado no início do estreitamento, enquanto o disco é ainda capaz de desempenhar o seu papel de amortizador (Figura 1). A sua presença, nestas condições, sugere que o osso subcondral participa no processo da discólise. Qualquer que seja o seu significado, na ausência de radiografias anteriores que permitam assegurar com certeza uma DDR, a associação de uma lombalgia permanente, invalidante, pseudo-inflamatória e de um sinal de tipo Modic 1 na RMN, pode-nos levar a considerar que se trata de um



**Figura 1.** Processo de discólise rápida visualizada em ressonância magnética e em radiologia convencional.

processo de discólise activa e, sobretudo, que o disco é o responsável pelos sintomas. Efectivamente, todos os estudos de RMN efectuados nos indivíduos assintomáticos parecem confirmar as características patológicas deste sinal; são referidas anomalias discais variadas, nomeadamente protusões, hérnias, desidratação do disco, zonas de hipersinal no seio de fragmentações discais, artropatias articulares posteriores, sinais de aumento da gordura dos corpos vertebrais, mas quase nunca discopatias acompanhadas de um sinal de edema dos pratos vertebrais adjacentes.<sup>45-48</sup>

O quadro clínico contemporâneo do período de discopatia activa inclui um conjunto de características observadas no decurso da DDR e a presença de um sinal típico de tipo Modic I. Consta-se um predomínio do sexo feminino, numa faixa etária que vai dos 30 aos 70 anos. A lombalgia é habitualmente considerada bastante mais intensa do que as dores que os doentes sofreram anteriormente. Ela é permanente, exacerbada pelas actividades físicas, mas está presente também em 2/3 dos casos durante a noite, causando despertares nocturnos. O momento do dia em que a dor é mais incapacitante é de manhã, ao acordar, acompanhada de rigidez, por vezes durante cerca de 1 hora. Assim, à questão: «qual é o pior momento do dia para si?» o doente responde na maioria dos casos: «de ma-

nhã ao acordar».

No exame objectivo, todos os movimentos da coluna lombar são dolorosos e o Índice de Schöber é, em alguns casos, inferior a 3 cm.

Os parâmetros biológicos de inflamação são normais. Quando a gravidade da dor, a rapidez do estreitamento discal e o contexto clínico colocam a hipótese de uma infecção concomitante, levando à realização de uma biópsia discal, o anatomopatologista não encontra células inflamatórias. Existem apenas algumas placas necróticas no seio do tecido degenerativo fibrocartilágneo.

A evolução da fase activa da discólise tem uma duração na ordem dos 9 a 12 meses. Durante este período, os anti-inflamatórios não esteróides, mesmo que bastante menos eficazes que numa espondilartropatia seronegativa, têm uma

eficácia superior à dos analgésicos. Os corticóides têm, em geral, uma eficácia semelhante. A injeção intradiscal de corticóides tem eficácia em 8 de cada 10 casos, embora transitória, com retorno das dores após um mês, na maioria dos doentes. Não são observadas complicações a longo prazo.<sup>49</sup>

Em resumo, o conceito genérico de discopatia degenerativa não é suficiente, nem para o rigor clínico, nem para a pesquisa fundamental dos mecanismos biológicos envolvidos. A evidência de uma fase activa de discopatia com discólise rápida e/ou edema vertebral na RMN facilita o diagnóstico e a terapêutica nas lombalgias crónicas comuns. Permite eliminar, com base na clínica, uma suspeita de espondilodiscite infecciosa, conduzindo apenas excepcionalmente ao recurso da biópsia discal. Permite identificar com elevada exactidão esta entidade e prever, na maior parte dos casos, o retorno ao estado clínico anterior em alguns meses. Nos casos em que a evolução não é favorável, a artrodese assume nesta situação a sua indicação mais vantajosa.<sup>50,51</sup>

Em resumo, trata-se de um contexto privilegiado para estudar os mecanismos da discólise, o desequilíbrio entre as metaloproteases discais e os seus inibidores naturais, assim como o papel de diversas citocinas pró-inflamatórias dentro deste desequilíbrio. O tratamento ideal que podemos esperar no fu-

turo resultará de uma melhoria dos conhecimentos sobre os mecanismos biológicos da discólise.

Múltiplos ensaios de terapêutica genética em modelos animais mostraram já que é possível estimular a expressão de factores que se opõem à degeneração discal. É possível, por exemplo, induzir a expressão do TGF-beta e obter um aumento da síntese de proteoglicanos pelas células discais.<sup>52</sup> A discólise activa é provavelmente o terreno ideal para estas terapêuticas no futuro.

#### Endereço para correspondência

Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université René Descartes, Service de Rééducation et de Réadaptation de l'Appareil Locomoteur et des Pathologies du Rachis  
27 rue du Faubourg Saint Jacques, 75014 PARIS  
Tél. : 33 (1) 58 41 25 41, Fax : 33 (1) 58 41 25 45  
E-mail: michel.revel@cch.ap-hop-paris.fr

**Artigo traduzido do francês para o português por  
Elsa Sousa – Interna de Reumatologia do Hospital de  
Santa Maria**

#### Referências

- Urban MR, Fairbank JC, Etherington PJ, Loh FRCA L, Winlove CP, Urban JP. Electrochemical measurement of transport into scoliotic intervertebral discs in vivo using nitrous oxide as a tracer. *Spine* 2001; 26: 984-990.
- Urban JP, Roberts S. Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther* 2003; 5:120-130.
- Bibby SR, Jones DA, Ripley RM, Urban JP. Metabolism of the Intervertebral Disc: Effects of low levels of oxygen, glucose, and pH on rates of energy metabolism of bovine nucleus pulposus cells. *Spine* 2005;30:487-496.
- Horner HA, Urban JP. 2001 Volvo Award Winner in Basic Science Studies: Effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc. *Spine* 2001; 26: 2543-2549.
- Johnson WE, Eisenstein SM, Roberts S. Cell cluster formation in degenerate lumbar intervertebral discs is associated with increased disc cell proliferation. *Connect Tissue Res* 2001; 42: 197-207.
- Gruber HE, Hanley EN Jr. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls. *Spine* 1998; 23: 751-757.
- Lotz JC, Chin JR. Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading. *Spine* 2000; 25:1477-1483.
- Ariga K, Miyamoto S, Nakase T, Okuda S, Meng W, Yone-nobu K, Yoshikawa H. The relationship between apoptosis of endplate chondrocytes and aging and degeneration of the intervertebral disc. *Spine* 2001; 26:2414-2420.
- Gruber HE, Ma D, Hanley EN Jr, Ingram J, Yamaguchi DT. Morphologic and molecular evidence for gap junctions and connexin 43 and 45 expression in annulus fibrosus cells from the human intervertebral disc. *J Orthop Res* 2001; 19: 985-989.
- Nerlich AG, Bachmeier BE, Boos N. Expression of fibronectin and TGF- $\beta$ 1 mRNA and protein suggest altered regulation of extracellular matrix in degenerated disc tissue. *Eur Spine J* 2005; 14:17-26.
- Oegema TR Jr, Johnson SL, Aguiar DJ, Ogilvie JW. Fibronectin and its fragments increase with degeneration in the human intervertebral disc. *Spine* 2000;25:2742-2747.
- Grang L, Gaudin P, Trocme C, Phelip X, Morel F, Juvin R. Intervertebral disk degeneration and herniation: the role of metalloproteinases and cytokines. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 547-553.
- Roberts S, Caterson B, Menage J, Evans EH, Jaffray DC, Eisenstein SM. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine* 2000; 25: 3005-3013.
- Roberts S, Evans H, Menage J, Urban JP, Bayliss MT, Eisenstein SM, Rugg MS, Milner CM, Griffin S, Day AJ. TNF- $\alpha$ -stimulated gene product (TSG-6) and its binding protein, (alpha), in the human intervertebral disc: new molecules for the disc. *Eur Spine J* 2005;14:36-42.
- Ahn SH, Cho YW, Ahn MW, Jang SH, Sohn YK, Kim HS. mRNA expression of cytokines and chemokines in herniated lumbar intervertebral discs. *Spine* 2002; 27:911-917.
- Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C, Jeziorska M, Hoyland JA. Current understanding of cellular and molecular events in intervertebral disc degeneration: implications for therapy. *J Pathol* 2002; 196: 374-379.
- Saal JS. The role of inflammation in lumbar pain. *Spine* 1995; 20: 1821-1827.
- Kanemoto M, Hukuda S, Komiya Y, Katsuura A, Nishioka J. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 human intervertebral discs. *Spine* 1996; 21:1-8.
- Shen B, Melrose J, Ghosh P, Taylor F. Induction of matrix metalloproteinase-2 and -3 activity in ovine nucleus pulposus cells grown in three-dimensional agarose gel culture by interleukin-1 $\beta$ : a potential pathway of disc degeneration. *Eur Spine J* 2003;12:66-75.
- Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, Bachmeier BE, Boos N. 2002 SSE Award Competition in Basic Science: expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption. *Eur Spine J* 2002; 11: 308-320.
- Videman T, Nurminen M, Troup JD. 1990 Volvo Award in clinical sciences. Lumbar spinal pathology in cadaveric material in relation to history of back pain, occupation, and physical loading. *Spine* 1990; 15: 728-740.
- Videman T, Sarna S, Battie MC, Koskinen S, Gill K, Paananen H, Gibbons L. The long-term effects of physical loading and exercise lifestyles on back-related symptoms, disability, and spinal pathology among men. *Spine* 1995; 20: 699-709.
- Puustjarvi K, Lammi M, Kiviranta I, Helminen HJ, Tammi M. Proteoglycan synthesis in canine intervertebral discs after long-distance running training. *J Orthop Res* 1993; 11: 738-746.
- Saamanen AM, Puustjarvi K, Ilves K, Lammi M, Kiviranta I, Jurvelin J, Helminen HJ, Tammi M. Effect of running exercise on proteoglycans and collagen content in the interver-

- tebral disc of young dogs. *Int J Sports Med* 1993; 14: 48-51.
25. Sobajima S, Kempel JE, Kim JS, Wallach CJ, Robertson DD, Vogt MT, Kang JD, Gilbertson LG. A slowly progressive and reproducible animal model of intervertebral disc degeneration characterized by MRI, X-ray, and histology. *Spine* 2005; 30:15-24.
  26. Hutton WC, Ganey TM, Elmer WA, Kozłowska E, Ugbo JL, Doh ES, Whitesides TE Jr. Does long-term compressive loading on the intervertebral disc cause degeneration? *Spine* 2000; 25: 2993-3004.
  27. Lotz JC, Hsieh AH, Walsh AL, Palmer EI, Chin JR. Mechanobiology of the intervertebral disc. *Biochem Soc Trans* 2002; 30: 853-858.
  28. Adams CS, Shapiro IM. Mechanisms by which extracellular matrix components induce osteoblast apoptosis. *Connect Tissue Res* 2003; 44 suppl 1: 230-239.
  29. Liu GZ, Ishihara H, Osada R, Kimura T, Tsuji H. Nitric oxide mediates the change of proteoglycan synthesis in the human lumbar intervertebral disc in response to hydrostatic pressure. *Spine* 2001; 26:134-141.
  30. Rannou F, Corvol M, Revel M, Poiraudou S. Disk degeneration and disk herniation: the contribution of mechanical stress. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 543-546.
  31. Taylor TK, Melrose J, Burkhardt D, Ghosh P, Claes LE, Kettler A, Wilke HJ. Spinal biomechanics and aging are major determinants of the proteoglycan metabolism of intervertebral disc cells. *Spine* 2000; 25: 3014-3020.
  32. Takaishi H, Nemoto O, Shiota M, Kikuchi T, Yamada H, Yamagishi M, Yabe Y. Type-II collagen gene expression is transiently upregulated in experimentally induced degeneration of rabbit intervertebral disc. *J Orthop Res* 1997; 15: 528-538.
  33. Rannou F, Richette P, Benallaoua M, Francois M, Genries V, Korwin-Zmijowska C, Revel M, Corvol M, Poiraudou S. Cyclic tensile stretch modulates proteoglycan production by intervertebral disc annulus fibrosus cells through production of nitrite oxide. *J Cell Biochem.* 2003; 90: 148-157.
  34. Heikkilä JK, Koskenvuo M, Heliovaara M, Kurppa K, Riihimäki H, Heikkilä K, Rita H, Videman T. Genetic and environmental factors in sciatica. Evidence from a nationwide panel of 9365 adult twin pairs. *Ann Med* 1989; 21:393-398.
  35. Varlotta GP, Brown MD, Kelsey JL, Golden AL. Familial predisposition for herniation of a lumbar disc in patients who are less than twenty-one years old. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:124-128.
  36. Paassilta P, Lohiniva J, Goring HH, Perala M, Raina SS, Karppinen J, Hakala M, Palm T, Kroger H, Kaitila I, Vanharanta H, Ott J, Ala-Kokko L. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disk disease. *JAMA* 2001; 285:1843-1849.
  37. Annunen S, Paassilta P, Lohiniva J, Perala M, Pihlajamäa T, Karppinen J, Tervonen O, Kroger H, Lahde S, Vanharanta H, Ryhanen L, Goring HH, Ott J, Prockop DJ, Ala-Kokko L. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. *Science* 1999; 285: 409-412.
  38. Sahlman J, Inkinen R, Hirvonen T, Lammi MJ, Lammi PE, Nieminen J, Lapveteläinen T, Prockop DJ, Arita M, Li SW, Hyttinen MM, Helminen HJ, Puustjarvi K. Premature vertebral endplate ossification and mild disc degeneration in mice after inactivation of one allele belonging to the Col2a1 gene for Type II collagen. *Spine* 2001; 26: 2558-2565.
  39. Kawaguchi Y, Osada R, Kanamori M, Ishihara H, Ohmori K, Matsui H, Kimura T. Association between an aggrecan gene polymorphism and lumbar disc degeneration. *Spine* 1999; 24: 2456-2460.
  40. Videman T, Gibbons LE, Battie MC, Maravilla K, Vanninen E, Leppavuori J, Kaprio J, Peltonen L. The relative roles of intragenic polymorphisms of the vitamin d receptor gene in lumbar spine degeneration and bone density. *Spine* 2001; 26: E7-E12.
  41. Karppinen J, Paakko E, Paassilta P, Lohiniva J, Kurunlahti M, Tervonen O, Nieminen P, Goring HH, Malmivaara A, Vanharanta H, Ala-Kokko L. Radiologic phenotypes in lumbar MR imaging for a gene defect in the COL9A3 gene of type IX collagen. *Radiology* 2003; 227:143-148.
  42. Vignon E, Vial B, Mathieu P, Bazin T, Vignon G. Mesure des variations avec le temps de l'épaisseur des disques lombaires chez les lombalgiques. *Rev Rhum Mal Ostéo-artic* 1989; 56: 369-374.
  43. Revel M, Poiraudou S, Roux C, Amor B. La discopathie destructrice rapide. *Rev Med Orthop* 1990; 20:19-22.
  44. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988; 166: 193-199.
  45. Jensen MC, Brant-Zawadzki MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. *N Engl J Med* 1994; 331: 69-73.
  46. Schellhas KP, Pollei SR, Gundry CR, Heithoff KB. Lumbar disc high-intensity zone. Correlation of magnetic resonance imaging and discography. *Spine* 1996; 21: 79-86.
  47. Videman T, Battie MC, Gill K, Manninen H, Gibbons LE, Fisher LD. Magnetic resonance imaging findings and their relationships in the thoracic and lumbar spine. Insights into the etiopathogenesis of spinal degeneration. *Spine* 1995; 20: 928-935.
  48. Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. *Radiology* 1998;209:661-666.
  49. Benyahya R, Lefevre-Colau MM, Fayad F, Rannou F, Demaille-Wlodyka S, Mayoux-Benhamou MA, Poiraudou S, Revel M. Infiltrations intradiscales d'acétate de prednisolone dans les lombalgies sévères. Recherche de complications radiologiques. *Ann Readapt Med Phys* 2004; 47: 621-626.
  50. Chataigner H, Onimus M, Polette A. La chirurgie des discopathies lombaires. Faut-il greffer le disque noir? *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar. Mot.* 1998;84:583-589.
  51. Berlemann U, Gries NC, Moore RJ. The relationship between height, shape and histological changes in early degeneration of the lower lumbar discs. *Eur Spine J* 1998; 7: 212-217.
  52. Chung SA, Khan SN, Diwan AD. The molecular basis of intervertebral disk degeneration. *Orthop Clin North Am* 2003; 34: 209-219.